

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号 特表2002-519418 (P2002-519418A)

(43)公表日 平成14年7月2日(2002.7.2)

徽別記号	FI	テーマコード(参考)
	C 0 7 D 337/08	4 C 0 5 0
	A 6 1 K 31/38	4 C 0 6 3
	31/41	4 C 0 8 6
	31/4178	4H006
	31/4436	4H045
審査請求	有 予備審査請求 有	(全352頁) 最終頁に続く
特顧2000-558091(P2000-558091)	(71) 出願人 ジー・ディー	・サール・アンド・カンパニ
平成11年6月29日(1999.6.29)	_	
平成13年1月4日(2001.1.4)	アメリカ合衆国イリノイ州60680-5110,	
PCT/US99/12828	シカゴ、ピー	・オー・ポックス 5110, コ
WO00/01687	ーポレート・	パテント・デパートメント
平成12年1月13日(2000.1.13)	(72)発明者 リー,レン	エフ
09/109, 551	アメリカ合衆	国 ミシガン州 63303 セ
平成10年7月2日(1998.7.2)	ント・チャー	ルズ アナポリス・ウェイ
米国 (US)	2496	
	(74)代理人 弁理士 伊東	忠彦
		最終頁に続く
	審査請求 特顧2000-558091(P2000-558091) 平成11年6月29日(1999.6.29) 平成13年1月4日(2001.1.4) PCT/US99/12828 WO00/01687 平成12年1月13日(2000.1.13) 09/109,551 平成10年7月2日(1998.7.2)	C 0 7 D 337/08 A 6 1 K 31/38 31/41 31/4178 31/4436 審査請求 有 予備審査請求 有 特顧2000-558091(P2000-558091) 平成11年6月29日(1999.6.29) 平成13年1月4日(2001.1.4) PCT/US 9 9/1 2 8 2 8 WO 0 0 / 0 1 6 8 7 平成12年1月13日(2000.1.13) 0 9/1 0 9, 5 5 1 平成10年7月2日(1998.7.2) 米国(US)

(54) 【発明の名称】 回腸胆汁酸運搬及びラウコロール酸塩摂取の阻害剤としての活性を有するペンソチエピン類

(57)【要約】

新規なベンゾチエピン類、それらの誘導体及び類似体、 かかる化合物の合成方法、かかる化合物を含有する薬学 組成物、並びに医薬の調製における、特に哺乳類のアテローム硬化及び高コレステロール血と関連する高脂血症 の予防及び治療に利用される医薬の調製における上記化 合物及び組成物の使用方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)で表わされ、

【化1】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ \uparrow \\ g \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} 0 \\ \uparrow \\$$

式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}RWA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル

、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボ キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ 、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウム アルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

R³及びR⁴は一緒に=O、=NOR¹1、=S,=NR¹1R¹2、=NR
9、又は=CR¹1R¹2を形成し、

ここで、 $R^{1\,1}$ 及び $R^{1\,2}$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR 9 、NR 9 R $^{1\,0}$ 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_2$ R 9 、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR 9 R 1 0 からなる群から独立に選択され、 R^3 及び R^4 がOH、HN $_2$ とSHでなく、ここの R^9 及び $R^{1\,0}$ は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} 2 は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の QR^{1} 3 a で置換されたアリールであり、

R13aは、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、 、アルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール アルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカ ルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から選択され、

R13aは、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、キナニジニル、OR9、NR9R10、N+R9R11R12A-、

SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹6)OR¹⁷、P+R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S+R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13R14、P+R13R14R15、NR13SO2NR14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R 8、 SR^7 、S(O) R^7 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、CONR7 R8、 $N+R^7R^8R^9A-、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキ$

ル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O) R^7 R^8 、 P^+ R^7 R^8 R^9 A^- 及び P(O) (OR7) OR8 からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、$

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキルクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^1\circ A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^1\circ A^-$ 、P (O) R^9 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 $Z_$

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁴R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、オキソ、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、SO₂OM、SO₂NR⁹ R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、S⁺R⁹R¹⁰ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、SO₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷及びC(O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、 $O \times NR^{13} \times N^+R^{13}R^{14}A^- \times S \times SO$ 、 $SO_2 \times S^+R^{13}A^- \times PR^{13} \times P$ (O) $R^{13} \times P^+R^{13}R^{14}A^- \times Z$ ェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたは ポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、〇R¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R
13R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴、S+R¹³R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 R5はOR13aで置換されたフェニルであり、

R13aは、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、 アルキルヘテロシクリルアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアル キルからなる群から独立に選択され、

R¹³ は、カルボキシ、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール及びNR R¹⁰ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 nが1又は2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 R7及びR8が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 R³及びR⁴が水素及びOR⁹からなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 R3は水素であり、R4はヒドロキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 一つ以上のR×はOR13及びNR13R14からなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 一つ以上の $R \times k$ はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 R¹ 及びR² は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項1 に記載の化合物。

【請求項12】 R^1 及び R^2 は同じアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 R^1 及び R^2 はそれぞれn-ブチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 nは1又は2であり、

 R^1 及び R^2 はn-ブチルであり、

R3及びR6は水素であり、

R4はヒドロキシであり、

R⁷及びR⁸が水素であり、

一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。 【化2】

【請求項16】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。 【化3】

【請求項17】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。 【化4】

【請求項18】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。

【化5】

【請求項19】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。

【化6】

【請求項20】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。

【化7】

【請求項21】 以下の化合物、

【化8】

【化9】

【化10】

【化11】

【化12】

【化13】

【化14】

【化15】

【化16】

からなる群から選択された化合物。

【請求項22】 式(I)で表わされ、

【化17】

$$\begin{bmatrix}
O \\
\uparrow \\
n
\end{bmatrix}_{n} R^{7}$$

$$\downarrow S \\
\downarrow R^{8}$$

$$\downarrow R^{1}$$

$$\downarrow R^{2}$$

$$\downarrow R^{6} R^{5} R^{4}$$
(I)

式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、OR9、NR

9 R 1 0 、N+ R 9 R 1 0 R W A- 、SR 9 、S+ R 9 R 1 0 A- 、P+ R 9 R 1 0 R 1 1 A- 、S (O) R 9 、SO 2 R 9 、SO 3 R 9 , CO 2 R 9 、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR 9 R 1 0 からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹ 0 及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

R³及びR⁴は一緒に=O、=NOR¹1、=S,=NR¹1R¹2、=NR
9、又は=CR¹1R¹2を形成し、

ここで、R¹1及びR¹2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

R11及びR12は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R5は一つ以上のOR13bで置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R13bは、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル又はキナジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13CONR14R15、NR13CO2R14、OC(O)NR13R14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クラロアリール、ヘテロアリール、0個へテロアリールアルキル、クラロサイクル、ヘテロアリールアルキル、四級へテロアリールアルキル、クラロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^+$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ

、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、PO $(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$ A^- 及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R¹⁶及びR¹⁷はR⁹及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、OR9、NR9

 R^{10} 、N+R 9 R 11 R 12 A-、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 、オキソ、CO $_{2}$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_{2}$ OM、SO $_{2}$ NR 9 R 10 、PO (OR 16) OR 17 , P+R 9 R 11 R 12 A-, S+R 9 R 10 A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、SO₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷及びC

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N⁺R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、S⁺R¹³A⁻、PR¹³、P (O) R¹³、P⁺R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、〇R¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R
13R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴、S+R¹³R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項23】 R5はOR13bで置換されたフェニルであり、

R^{13b}は、アルキル、四級ヘテロアリールアルキル及び四級ヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

R¹³bは、ヘテロサイクル、ヘテロアリール及びグアニジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換された、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 nが1又は2である、請求項22に記載の化合物。

【請求項25】 R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項26】 R7及びR8が水素である、請求項22に記載の化合物。

【請求項27】 R3及びR4が水素及びOR9からなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項28】 R³は水素であり、R⁴はヒドロキシである、請求項22 に記載の化合物。

【請求項29】 一つ以上のR×はOR¹³及びNR¹³R¹⁴からなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項30】 一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項31】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項32】 R¹ 及びR² はアルキルからなる群から独立に選択された 、請求項22に記載の化合物。

【請求項33】 R¹ 及びR² は同じアルキルである、請求項1に記載の化 合物。

【請求項34】 R^1 及び R^2 はそれぞれn ーブチルである、請求項22に 記載の化合物。

【請求項35】 nは1又は2であり、

R1及びR2はnーブチルであり、

R3及びR6は水素であり、

R4はヒドロキシであり、

R⁷及びR⁸が水素であり、

一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項22に記載の化合物。

【請求項36】 以下の構造式を有する、請求項22に記載の化合物。

【化18】

【請求項37】 以下の構造式を有する、請求項22に記載の化合物。

【化19】

【請求項38】 式(I)で表わされ、

【化20】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} R^{7} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{8} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{8} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{4} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{2} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{4} \\ 1 \end{bmatrix}_$$

式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}RWA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル 、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボ キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ 、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、

 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、OR 9 、NR 9 R 10 、SR 9 、S(O) R 9 、SO 2 R 9 及びSO $_3$ R 9 からなる群から独立に選択され、ここのR 9 及びR 10 は前記と同じであり、

R³及びR⁴は一緒に=O、=NOR¹1、=S,=NR¹1R¹2、=NR
9、又は=CR¹1R¹2を形成し、

ここで、R¹1及びR¹²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} 2 は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の QR^{1} 3 b で置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級へテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級へテロサイクリルアルキル、クテロアリールアルキル、四級へテロナイクリルアルキル、四級へテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R¹³bは、OR⁹a、NR⁹aR¹⁰、N⁺R⁹aR¹¹R¹²A⁻、SR⁹a、S (O) R⁹a、SO₂R⁹a、SO₃R⁹a、CO₂R⁹a、CONR⁹aR¹⁰, SO₂NR⁹aR¹⁰、P⁺R⁹aR¹⁰R¹¹A⁻、及びS⁺R⁹aR¹⁰A⁻からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、R⁹ a はカルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ及びカルボキシアルキルアミノアルキルからなる群から選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ か

らなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロテリールアルキル、クラロアリールアルキル、ヘテロナイクル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、ヘラロサイクリルアルキル、ヘテロナイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P (O) R^9 、 Z^+ により置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロナイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S (O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R¹⁶ 及びR¹⁷ はR⁹ 及びMを構成する置換基から独立に選択され、 R¹³ 及びR¹⁴ は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩か らなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へT ロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO (OR 16) OR 17 , P $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$, S $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 又はC (O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR 9 R 10 、SO $_3$ R 9 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO (OR $_1$ 6) OR $_1$ 7及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N⁺R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、S⁺R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P⁺R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項39】 R^5 は OR^{13b} で置換されたフェニルであり、 R^{13b} は、アルキル及びアルコキシアルキルからなる群から独立に選択され

R¹³bは、OR⁹a及びNR⁹aR¹⁰からなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R⁹ a はカルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール及びカルボキシへテロサイクルからなる群から選択され、

R10はカルボキシアルキルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】 nが1又は2である、請求項38に記載の化合物。

【請求項41】 R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項42】 R7及びR8が水素である、請求項38に記載の化合物。

【請求項43】 R3及びR4が水素及びOR9からなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項44】 R³ は水素であり、R⁴ はヒドロキシである、請求項38 に記載の化合物。

【請求項45】 一つ以上のR×はOR13及びNR13R14からなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項46】 一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に 選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項47】 R¹ 及びR² は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項48】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項38に記載の化合物。

【請求項49】 R¹ 及びR² は同じアルキルである、請求項38に記載の 化合物。

【請求項50】 R^1 及び R^2 はそれぞれn-ブチルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項51】 nは1又は2であり、

R¹及びR²はnーブチルであり、

R3及びR6は水素であり、

R4はヒドロキシであり、

R⁷及びR⁸が水素であり、

一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項

38に記載の化合物。

【請求項52】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。

【化21】

【請求項53】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。 【化22】

【請求項54】 以下の構造式を有する、請求項38に記載の化合物。 【化23】

【請求項55】 式(I)で表わされ、 【化24】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ \uparrow \\ S \end{bmatrix}_{n} = R^{7}$$

$$\downarrow S \\ \downarrow 1 \qquad 2 \qquad R^{8}$$

$$\downarrow 1 \qquad 2 \qquad R^{1}$$

$$\downarrow R^{2}$$

$$\downarrow R^{6} \qquad R^{5} \qquad R^{4}$$

$$\downarrow R^{3}$$

$$\downarrow R^{6} \qquad R^{5} \qquad R^{4}$$

$$\downarrow R^{3}$$

$$\downarrow R^{6} \qquad R^{5} \qquad R^{4}$$

$$\downarrow R^{3}$$

式中、qは1から4の整数であり、 nは0から2の整数であり、

R1及びR2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、 (ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}RWA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル 、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、O R^9 、N R^9 R^{10} 、S R^9 、S (O) R^9 、SO R^9 、FOR R^9 、SO R^9 、 R^9 、

2R9及びSO $_3R^9$ からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は前記と同じであり、

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、=NR 9、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、R¹1及びR¹²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} 2 は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上のO R^{1} 3 b で置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、ハテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R^{13b}は、NR⁹R^{10a}、CONR⁹R^{10a}、SO₂NR⁹R^{10a}、 P+R⁹R^{10a}R¹¹A-、及びS+R⁹R^{10a}A-からなる群から選択された 一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A⁻ は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、R10aは、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクリルアルキルからなる群から選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^9 、S(O) R^9 、 SO_2 R^9 及 USO_3 R^9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O) R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O) NR¹³R¹⁴、C(O) OM、COR¹³、NR¹³C(O) R¹⁴、NR¹³C(O) NR¹⁴R¹⁵、NR¹³CO₂R¹⁴、OC(O) NR¹³R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O) R¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサリ

ール、P (O) R⁷ R⁸、P⁺ R⁷ R⁸ R⁹ A⁻ 及びP (O) (OR⁷) OR⁸ か らなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P (O) R^9 、7ェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

 R^{16} 及び R^{17} は R^{9} 及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

200

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2 R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) NR13R14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO (OR 16) OR 17 , P $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$, S $^+$ R 9 R 10 A $^-$ XはC (O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 1 O、N $^+$ R 9 R 1 1 R 1 2 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR 9 R 1 O、SO $_3$ R 9 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 1 O、PO (OR 1 O) OR 1 7 及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、 $O \times NR^{13} \times N^+R^{13}R^{14}A^- \times S \times SO$ 、 $SO_2 \times S^+R^{13}A^- \times PR^{13} \times P$ (O) $R^{13} \times P^+R^{13}R^{14}A^- \times Z$ ェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたは ポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項56】 R⁵ はOR^{13b} で置換されたフェニルであり、R^{13b} は、アルキルであり、

 R^{13b} は、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ又は NR^9R^{10a} で置換され、

R9は水素であり、

R10はヘテロアリールアルキルであり、請求項55に記載の化合物。

【請求項57】 nが1又は2である、請求項55に記載の化合物。

【請求項58】 R^7 及び R^8 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項59】 R7及びR8が水素である、請求項55に記載の化合物。

【請求項60】 R³及びR⁴が水素及びOR⁹からなる群から独立に選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項 6 1 】 R³ は水素であり、R⁴ はヒドロキシである、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項62】 一つ以上のR×はOR¹³及びNR¹³R¹⁴からなる群から独立に選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項63】 一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に 選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項64】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項55 に記載の化合物。

【請求項65】 R¹ 及びR² はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項66】 R¹ 及びR² は同じアルキルである、請求項55に記載の 化合物。

【請求項67】 R^1 及び R^2 はそれぞれn-ブチルである、請求項55に 記載の化合物。

【請求項68】 nは1又は2であり、

R¹及びR²はn-ブチルであり、

R³及びR⁶は水素であり、

R4はヒドロキシであり、

R7及びR8が水素であり、

一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項55に記載の化合物。

【請求項69】 以下の構造式を有する、請求項55に記載の化合物。 【化25】

【請求項70】 以下の構造式を有する、請求項1に記載の化合物。 【化26】

【請求項71】 式(I)で表わされ、

【化27】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} R^{7} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{8} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{1} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{2} \\ 1 \end{bmatrix}_{q} = \begin{bmatrix} R^{4} \\ 1 \end{bmatrix}_$$

式中、qは1から4の整数であり、 nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO 2R9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、=NR 9、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

前記と同じであり、

ここで、R11及びR12は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR9、NR9R10、SR9、S(O)R9、SO2R9、CO2R9、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR9R10からなる群から独立に選択され、R3及びR4がOH、HN2とSHでなく、ここのR9及びR10は前記と同じであり、また、

R11及びR12は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、

R⁵はNR¹³C (O) R¹⁴、NR¹³C (O) NR¹⁴R¹⁵、OC (O) R¹³、OC (O) NR¹³R¹⁴、NR¹³SOR¹⁴、NR¹³SONR 1 4 R¹⁵及びNR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵からなる群から独立に選択された 一つ以上の置換基で置換されたアリールであり、

R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R13、R14及びR15は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR9、NR9R10、N+R9R11R12A-、SR9、S(O)R9、SO2R9、SO3R9、オキソ、CO2R9、CN、ハロゲン、CONR9R10、SO2OM、SO2NR9R10、PO(OR16)OR17、P+R9R10R11A-、S+R9R10A-及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^{9} 、S(O) R^{9} 、 SO_{2} R^{9} 及 び SO_{3} R^{9} からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O) R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O) NR¹³R¹⁴、C(O) OM、COR¹³、NR¹³C(O) NR¹³R¹⁴、C(O) NR¹³R¹⁴、OC(O) NR¹³R¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴ NR¹⁴

ONR¹⁴R¹⁵、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O)R¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロサイクリルアルキル、ロ級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R13、R14及びR15は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR9、NR9R10、N+R9R11R12A、SR9、S(O)R9、SO2R9、SO3R9、オキソ、CO2R9、CN、ハロゲン、CONR9R10、SO2OM、SO2NR9R10、PO(OR16)OR17、P+R9R10R11A-、S+R9R10A-及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R¹³及びR¹⁴は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³0はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR

14、N+R⁹R¹1R¹²A⁻、P+R⁹R¹1R¹²A⁻、アミノ酸、ペプチド 、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 A^+Y 、 CO_2R^9 、 $CN、ハロゲン、<math>CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-ZはC(O)OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、P (O) R^{13} 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、S (O) R^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{1}$

4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C (O) NR¹³R¹⁴、C (O) OM、P (O) R ¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P (OR¹³) OR¹⁴、S+R¹³R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項72】 R⁵はNR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵及びNR¹³CO 2R¹⁴からなる群から選択された基で置換されたアリールである、請求項71 に記載の化合物。

【請求項73】 R⁵ はNR¹³ C(O) NR¹⁴ R¹⁵ 及びNR¹³ CO 2 R¹⁴ からなる群から選択された基で置換されたフェニルである、請求項71 記載の化合物。

【請求項74】 nが1又は2である、請求項71に記載の化合物。

【請求項75】 R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項76】 R7及びR8が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項77】 R³ 及びR⁴ が水素及びOR⁹ からなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項78】 R³ は水素であり、R⁴ はヒドロキシである、請求項71 に記載の化合物。

【請求項79】 一つ以上のR×はOR¹³及びNR¹³R¹⁴からなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項80】 一つ以上の $R \times はメトキシ及びジメチルアミノから独立に$ 選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項81】 R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項8.2】 R^1 及び R^2 はアルキルからなる群から独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項83】 R¹及びR²は同じアルキルである、請求項71に記載の

化合物。

【請求項84】 R^1 及び R^2 はそれぞれn ーブチルである、請求項71 に 記載の化合物。

【請求項85】 nは1又は2であり、

R¹及びR²はnーブチルであり、

R3及びR6は水素であり、

R4はヒドロキシであり、

R7及びR8が水素であり、

一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に選択された、請求項71に記載の化合物。

【請求項86】 以下の構造式を有する、請求項71に記載の化合物。 【化28】

【請求項87】 以下の構造式を有する、請求項71に記載の化合物。 【化29】

【請求項88】 式(I)で表わされ、 【化30】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ \uparrow \\ S \end{bmatrix}_{n} = R^{7}$$

$$S = R^{8}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{6} = R^{5} = R^{4}$$

$$(I)$$

式中、qは1又は2であり、

nは2であり、

R1及びR2はそれぞれアルキルであり、

R³はヒドロキシであり、

R4及びR6は水素であり、

R⁵は式(II)を有し、

【化31】



式中、tは0から5の整数であり、

一つ以上のRyはOR13であり、

R13は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級アリールアルキル及びアルコキシアルキルからなる群から選択され、

前記R¹³のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキル基は、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O) R⁹、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を有し、

 R^{13} は、スルホアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、PO (OR 16) OR 17 、P $^+$ R 9 R 10 R 11 A $^-$ からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R⁹及びR¹⁰は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、

R11及びR12は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル 、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノア ルキル、OR⁹、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂ R⁹、SO₃ R⁹、CO₂ R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹ R¹⁰ からなる群から独立に選択され、R³ 及びR⁴ がOH、NH₂ 及びSHでない限り、R⁹ 及びR¹⁰ が前記定義と同じであり、又は

R11及びR12は窒素原子又は炭素原子ともに環を形成し、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R⁷及びR⁸が水素であり、

一つ以上のR×はアルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる 群から独立に選択された化合物、若しくは、

それらの薬剤学的に許容な塩、溶媒和物又はそれらのプロドラッグ。

【請求項89】 R^1 及び R^2 がそれぞれn-ブチルである、請求項88に 記載の化合物。

【請求項90】 tは1であり、RyはOR¹³であり、R¹³は請求項8 8に記載のものである、請求項89に記載の化合物。

【請求項91】 一つ以上のR×はメトキシ及びジメチルアミノから独立に 選択された、請求項90に記載の化合物。

【請求項92】 R×はジメチルアミノである、請求項902記載の化合物

【請求項93】 tは1であり、

Ryはパラ-OR13であり、

R¹³は請求項88に記載のものである、請求項90に記載の化合物。

【請求項94】 tは1であり、

Ryはメタ - OR13であり、

R¹³は請求項88に記載のものである、請求項90に記載の化合物。

【請求項95】 4R、5R配置を有する、請求項90に記載の化合物。

【請求項96】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の 坑高脂血症状態に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、

を含む薬学組成物。

【請求項97】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の 坑アテローム硬化に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、

を含む薬学組成物。

【請求項98】 請求項1ないし95のうちいずれか一項に記載の化合物の 坑高コレステロール血に有効な量と、

薬学的に許容なキャリアと、

を含む薬学組成物。

【請求項99】 単位投与形態にて、請求項96に記載の組成物を必要とする患者に投与することからなる、高脂血症状態の予防若しくは治療方法。

【請求項100】 単位投与形態にて、請求項97に記載の組成物を必要と する患者に投与することからなる、アテローム硬化状態の予防若しくは治療方法

【請求項101】 単位投与形態にて、請求項98に記載の組成物を必要とする患者に投与することからなる、高コレステロール血の予防若しくは治療方法

【請求項102】 高脂血症状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項103】 アテローム硬化状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項104】 高コレステロール状態の予防若しくは治療に使用する薬剤の調製に、請求項1ないし95のうち何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項105】 下記構造を有する化合物の合成方法であって、

【化32】

$$(R^{x})_{q}$$
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}

XLI

式(I)で表わされ、

【化1】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} R^{7} \\ R^{8} \end{bmatrix}_{n}$$

$$R^{8} = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} R^{1} \\ R^{2} \end{bmatrix}_{n}$$

$$R^{6} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{5} \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{2} \end{bmatrix}_{n}$$

$$R^{1} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{2} \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{2} \end{bmatrix}_{n}$$

$$R^{1} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{2} \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} 1 \\ R^{3} \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix}$$

上記の q は 1 から 4 の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}RWA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N+R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S+R 9 A $^-$ 、P+R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^{1} 及び R^{2} は、炭素とともに付き $C_{3} \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^{3} はヒドロキシであり、

R4は水素であり、

 R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO 2 R 9 及びSO 3 R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、NR13C(O)R14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12

A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クラロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^1\circ A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^1\circ A^-$ 、P(O) R^9 、7ェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、ア ルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキ ル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、四級へテロサイクリルアルキル、四級へテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルへテロサイクリルチオ、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO (OR 16) OR 17 、P $^+$ R 9 R 10 R 11 A $^-$ 、S $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素であり、

ーつ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、J + 2 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、PO (OR^{16}) OR^{17} , $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-ZはC (O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、 $_4$ +ソ、CN、ハロゲン、CHNR 9 R 10 、SO $_3$ R 9 、SO $_4$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO (OR $_4$ C) OR $_4$ CO (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N+R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO₂、S+R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P+R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R

13R14、P+R13R14R15A-、P (OR13) OR14、S+R13 R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の群 で任意に置換された化合物であり、

抽出剤でチオフェノールを処理する工程と、

スルフェートのグループを有する中間を生成させるように、チオフェニルと環 状スルフェートとをカップリング反応させる工程と、

式XLIの化合物を生成させるように、前記中間体のスルフェートのグループを除去する工程と、

を含む合成方法。

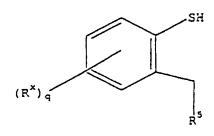
【請求項106】 前記環状スルフェートは下記式の構造を有し、

【化33】



前記チオフェノールは下記式の構造を有し、

【化34】



XVIIIA

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 及び q は請求項 105 に記載されたものと同じである、請求項 105 に記載の合成方法。

【請求項107】 前記スルフェートのグループは前記中間体を加水分解剤で処理することにより除去する、請求項105に記載の合成方法。

【請求項108】 前記加水分解剤は鉱酸である、請求項107に記載の合成方法。

【請求項109】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項107に記載の合成方法。

【請求項110】 前記抽出剤は少なくとも約10のpHを有する塩基である、請求項106に記載の合成方法。

【請求項111】 前記抽出剤はアルカリ金属ヒドリドである、請求項106に記載の合成方法。

【請求項112】 前記抽出剤は水素化ナトリウムである、請求項106に 記載の合成方法。

【請求項113】 R¹ 及びR² はアルキルから独立に選択される、請求項106に記載の合成方法。

【請求項114】 R¹及びR²はエチル、n-ブチル、イソ-ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択される、請求項106に記載の合成方法。

【請求項115】 R¹ 及びR² はn-ブチルである、請求項106に記載の合成方法。

【請求項116】 式(I)を有する化合物の合成方法であって、

【化35】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} O \\ 1 \end{bmatrix}_{n} = R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{2}$$

$$R^{6} = R^{5} = R^{4}$$

$$(1)$$

式中、qは1から4の整数であり、 nは2であり、

R¹及びR²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 N^+ R^9 R^{10} R^w A^- 、 SR^9 、 S^+ R^9 R^{10} A^- 、 P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^- 、S O R^9 、 SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_4 R^9 、 SO_4 R^9 、 SO_5 R^9 、 SO_5 R^9 、 SO_6 R^9 、 SO_7 R^9 、 SO_8 R^9 SO_8 R^9 、 SO_9 、 SO_9 SO_9 S

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹⁰及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル 、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボ キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ 、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^{1} 及び R^{2} は、炭素とともに付き $C_{3} \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^{3} はヒドロキシであり、

R4は、水素であり、

 R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO 2 R 9 及びSO 3 R 9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13CO2R14、OC(O)NR13R14、NR13SOR14、NR13SO2R14、NR13SOR14R15、NR13SO2R14、NR13SOR14R15、NR13CO2R14、P+R13R14R15、NR13SO2NR14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR⁷、NR⁷R⁸、SR⁷、S(O)R⁷、SO₂R⁷、CO₂R⁷、CN, オキソ、CONR⁷R⁸、N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリ

ール、P(O) R^7 R^8 、 P^+ R^7 R^8 R^9 A^- D O P(O) O R^7 O R^8 からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロテリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロナリールアルキル、ヘテロナイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 T^9 、 $T^$

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素であり、、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹ R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、S⁺R⁹R¹⁰ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 1 O、N $^+$ R 1 O、N $^+$ NR 9 R 1 O、N $^+$ NPO(OR 1 OR 1 OR 1 OX 1 OX 1 ONN 1 OX 1 ONN 1

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、P (O) R^{13} 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、〇R¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R
13R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴、S+R¹³
R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物であり、

アルコールを生成させるために、環状スルフェートとチオフェノールとを反応 させる工程と、

スルホン - アルデヒドを生成させるように、前記アルコールを酸化させる工程 と、

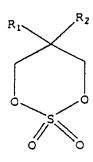
式 I の化合物を生成させるように、前記スルホン・アルデヒドを環化させる工

程と、

を含む合成方法。

【請求項117】 前記環状スルフェートは下記式を有し、

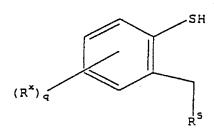
【化36】



XL

前記チオフェノールは下記式を有し、

【化37】



XVIIIA

式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 及び q は請求項 1 1 6 に記載のものである、請求項 1 1 6 に記載の合成方法。

【請求項118】 R¹ 及びR² はアルキルから独立に選択される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項119】 R^1 及び R^2 はエチル、n - ブチル、イソ - ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択された、請求項117に記載の合成方法。

【請求項120】 R¹及びR²はn-ブチルである、請求項117に記載

の合成方法。

【請求項121】 前記アルコールは酸化剤により酸化されてアルデヒドを 生成する、請求項117に記載の合成方法。

【請求項122】 前記アルデヒドは酸化剤により酸化されてスルホン-アルデヒドを生成する、請求項121に記載の合成方法。

【請求項123】 前記スルホン・アルデヒドは、pHが約8から約9を有する塩基である環化剤により環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項124】 前記スルホン・アルデヒドは、アルカリアルコキシド塩 基である環化剤により環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項125】 前記スルホン・アルデヒドはカリウム t - ブトキシドにより環化される、請求項117に記載の合成方法。

【請求項126】 前記アルコールはピリジウムクロロホルメートにより酸化されてアルデヒドが生成し、そのアルデヒドはメタクロロ過安息香酸により酸化されてスルホン・アルデヒドを生成し、そのスルホン・アルデヒドはカリウムt・ブトキシドにより環化される、請求孔117に記載の合成方法。

【請求項127】 下記式 (LI) を有する化合物の合成方法であって、 【化38】

$$R^{e}$$
 $(R^{x})_{q}$
 R^{5}
 R_{2}

式中、qは1から4の整数であり、

R¹及びR²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリー

ル、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 10 RWA $^-$ 、SR 9 、S $^+$ R 9 R 10 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 10 R 11 A $^-$ 、S(O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 , CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR 9 R 10 からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^{1} 及び R^{2} は、炭素とともに付き $C_{3} \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^{3} はヒドロキシであり、

R4は、水素であり、

 R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO 2 R 9 及びSO 3 R 9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³N

R14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)NR14R15、NR13CO2R14、OC(O)NR13R14、NR13SOR14、NR13SO2R14、NR13SO2R14、NR13SONR14R15、NR13R14、NR13SONR14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリールアルキル、ヘラロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイ

クル及びポリアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、P(O) R 9 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³0はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R 7 及び R 8 は水素であり、、

一つ以上の $R \times i$ は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3

R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R¹⁰、N+R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹ R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷,P+R⁹R¹¹R¹²A⁻,S+R⁹R¹⁰ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 1 O、N+R 9 R 1 1 R 1 2 A-、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR 9 R 1 O、SO $_3$ R 9 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 1 O、PO (OR 1 O) OR 1 7 及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、S、SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、P (O) R^{13} 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

R。はパラ位もしくはオルト位に位置する電子吸引基である化合物であり、 ハロベンゼンを抽出剤で処理する工程と、

スルフェートのグループを有する中間体を生成させるように、前記ハロベンゼンと環状スルフェートをカップリングさせる工程と、

式LIの化合物を生成させるように、前記中間体のスルフェートのグループを 除去する工程と、

を含む合成方法。

【請求項128】 前記環状スルフェートは下記式の構造を有し、

【化39】



XL

前記ハロベンゼンは下記式の構造を有し、

【化40】

$$R^{e}$$
 $(R^{x})_{q}$
 R^{5}

式中、 R^h はハロゲンであり、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 、 R^e 及び q は請求項 1 2 7 に記載のものである、請求項 1 2 7 に記載の合成方法。

【請求項129】 前記スルフェートのグループは加水分解剤により前記中間体を処理することにより除去する、請求項128に記載の合成方法。

【請求項130】 前記加水分解剤は鉱酸である、請求項129に記載の合成方法。

【請求項131】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項129に記載の合成方法。

【請求項132】 前記抽出剤はジアルカリ金属スルフィドである、請求項128に記載の合成方法。

【請求項133】 前記抽出剤はジリチウムスルフィドである、請求項12 8に記載の合成方法。

【請求項134】 R^1 及び R^2 はアルキルから独立に選択される、請求項128に記載の合成方法。

【請求項135】 R^1 及び R^2 は、エチル、n-ブチル、イソ・ブチル及 びペンチルからなる群から独立に選択された、請求項128 に記載の合成方法。

【請求項136】 R^1 及び R^2 はn - ブチルである、請求項128 に記載の合成方法。

【請求項137】 Rhはクロロである、請求項128に記載の合成方法。

【請求項138】 Reはp-ニトロである、請求項128に記載の合成方法。

【請求項139】 下記式 I を有する化合物の合成方法であって、

【化41】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 3 \end{bmatrix}_{n} = R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{1}$$

$$R^{6} = R^{5} = R^{4}$$

$$(I)$$

式中、qは1から4の整数であり、 nは2であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}RWA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル 、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボ キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ 、カルボキシアルキルアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^{1} 及び R^{2} は、炭素とともに付き $C_{3} \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^{3} はヒドロキシであり、

R4は、水素であり、

 R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO 2 R 9 及びSO 3 R 9 からなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13CO2R14、OC(O)R14、NR13CO2R14、OC(O)R13R14、NR13SOR14、NR13SO2R14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13R14、P+R13R14R15、NR13R14、P

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R 8、 SR^7 、S (O) R^7 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、CONR 7 R^8 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリ

Andrew State of the State of

ール、P (O) R⁷ R⁸ 、P⁺ R⁷ R⁸ R⁹ A⁻ 及びP (O) (OR⁷) OR⁸ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアリール、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキルクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P (O) R^9 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 次水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 T^4 大 T^4 、 T^4 、T

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へTロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素であり、、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R¹⁰、N+R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹ R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P+R⁹R¹¹R¹²A⁻、S+R⁹R¹⁰ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテ

ロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、SO₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷及びC(O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N+R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、SO²、S+R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P+R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO 2、S⁺R⁹A⁻, PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻又はP(O)R⁹により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

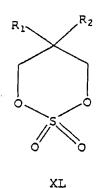
Reはパラ位若しくはオルソ位の位置する電子吸引性である化合物であって、 アルコールを生成させるために、環状スルフェートをハロベンゼンで処理する 工程と、

スルホン - アルデヒドを生成させるように、前記スルホン - アルデヒドを環化 させる工程と、 式 I の化合物を生成させるために、前記スルホン - アルデヒドを環化させる工程と、

を含む合成方法。

【請求項140】 前記環状スルフェートは下記式を有し、

【化42】



前記ハロベンゼンは下記式を有し、

【化43】

$$R^{e}$$
 $(R^{x})_{q}$
 R^{5}

式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^* 及び R° は請求項139に記載されたものであり、 R^h はハロゲンである、請求項139に記載の合成方法。

【請求項141】 前記スルフェートのグループは前記中間体を加水分解剤で処理することにより除去する、請求項140に記載の合成方法。

【請求項142】 前記加水分解剤は鉱酸である、請求7項141に記載の合成方法。

【請求項143】 前記加水分解剤は塩酸及び硫酸からなる群から選択される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項144】 前記抽出剤はジアルキル金属スルフィドである、請求項

140に記載の合成方法。

【請求項145】 前記抽出剤はジリチウムスルフィドである、請求項14 0に記載の合成方法。

【請求項146】 R¹ 及びR² はアルキルから独立に選択される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項147】 R¹ 及びR² はエチル、nーブチル、イソ・ブチル及びペンチルからなる群から独立に選択される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項148】 R¹ 及びR² はn - ブチルである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項149】 Rhはクロロである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項150】 R。はp - ニトロである、請求項140に記載の合成方法。

【請求項151】 前記アルコールは酸化剤により酸化されてスルホンが生成する、請求項140に記載の合成方法。

【請求項152】 前記スルホンは酸化剤により酸化されてスルホン・アルデヒドが生成する、請求項140に記載の合成方法。

【請求項153】 前記スルホン・アルデヒドは、pHが約8から約9を有する塩基である環化剤により環化される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項154】 前記スルホン-アルデヒドは、アルカリアルコキシド塩 基である環化剤により環化される、請求項140に記載の合成方法。

【請求項155】 前記スルホン・アルデヒヒドはカリウム t - ブロキシドで環化され、請求項140に記載の合成方法。

【請求項156】 前記アルコールはメタクロロ過安息香酸により酸化され、スルホンが生成し、前記アルデヒドはピリジウムクロロホルメートにより酸化され、スルホン・アルデヒドが生成し、前記スルホン・アルデヒドはカリウム t - ブトキシドにより環化される、請求項140に記載の合成方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

発明の背景

発明の分野

本発明は、新規なベンゾチエピン類、それらの誘導体及び類似体、また、上記 化合物を含有する薬学組成物、並びに、特に、哺乳類のアテローム硬化若しくは 高コレステロール血と関連するような高脂血症の予防及び治療に利用される薬剤 の使用に関する。

[0002]

関連技術の説明

全コレステロールの高濃度及び低密度リポタンパク質と関連した高脂血症状態は、冠状心臓病及び特にアテローム硬化の大きな危険要因であることは、十分に理解されている。腸管の内腔の胆汁酸の循環により感染すると、因果関係にある血清コレステロールのレベルが低下することが判明した。かかる低下を示す免疫学的データが蓄積され、アテローム硬化の病気状態に改善がなされている。Biochimica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 225-287に記載のStedroskyによる「Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties」には、胆汁酸とコレステロールを囲繞する生化学、生理学及び公知の活性剤が記載されている。

[0003]

病態生理学的変化は、ヒトの胆汁酸の腸肝循環の中断と一致することが、Gast roenterology, 1982: 83: 804-11に記載されたJ. E. 他の「Primary Bile Acid Malabsorption: Defective in Vitro Ileal Active Bile Acid Transport」により示された。

[0004]

実際に、コレスティルアミンは腸管内で胆汁酸と結合し、よって正常な腸肝循環を妨害する(Reihner他、「Regulation of hepatic chloesterol metabolism in humans: stimulatory effects of cholestyramine on HMG-CoA reductase activity and low density lipoprotein receptor expression in gallstone pati

ents」Journal of Lipid Research, Vol. 31, 1990, 2219-2226とSuckling他、

「Cholesterol Lowering and bile acid excersion in the hamster with chole styramine treatment」、Atherosclerosis, 89(1991) 183-190)。これは、コレステロールとコレステロール浄化を向上させ、血清LDLコレステロールレベルを低下させる肝臓のLDLレセプタのアップレグレーションとを利用した肝臓により合成された肝臓の胆汁酸の増加をもたらす。

[0005]

胆汁酸の再循環の低減への別のアプローチには、回腸胆汁酸運搬システムは、 特異運搬阻害剤による腸肝循環の中断に基づく高コレステロール血の治療の推定 される薬学ターゲットである(Kramer他、「Intestinal Bile Acid Absorption 」 The Journal of Biological Chemistry」、Vol. 268, No. 24, Issue of Au gust 25, pp. 18035-18046, 1993)。

[0006]

一連の特許出願では、例えば、カナダ特許出願第2,025,294号、第2,078,588号、2,085,782号及び第2,085,830号及び欧州特許出願第0379161号、第0549967号、第0563731号では、ヘキストアクチエンゲゼルシャタフトは、胆汁酸を含む、腸肝循環システムのさまざまな天然物質及びそれらの誘導体の高分子を開示しており、薬として十分に有効であるLDLコレステロールレベルを低下させ、特に高コレステロール剤として利用できる目標をもって、生理学的に胆汁酸運搬を阻害する。

[0007]

インビトロでの胆汁酸運搬では、発明名称「Hypolipidemic Benzothiazepine compounds」であるWO特許出願第93/16055号に開示された高コレステロール活性を阻害することが開示されている。

[0008]

選択されたベンゾチエピン類は、脂肪酸代謝及び冠状血管病気を含む多くの使用の関するWO93/321146号に開示されている。

[0009]

他の選択されたベンゾチエピン類は低脂血及び高脂血剤、特に、縮合ビシクロ

ベンゾチエピン環のフェニル環に隣接した炭素に結合したアミドをより限定された化合物を開示している、欧州特許出願第508425号、フランス国特許出願第2661676号、及びWO92/18462号に開示されている、アテローム硬化の治療及び予防として利用されることが公知である。

[0010]

上記文献は、高脂血症の予防及び治療、さらに高コレステロール剤としての有用である、安全で、効果的な薬剤の発見を目指した努力が継続されていることを示している。

[0011]

また、選択されたベンゾチエピン類は本発明の有用性中にないさまざなま病気状態に使用されることが開示されている。具体的には、ダーウエントアブストラクトNo。93-351589号である欧州特許出願第568898A号、ダーウエントNo。89-370688号であるWO98/1477/A号、ダーウエント50701R-Bである米国特許第3,520,891号、ダーウエントアブストラクトNo。65860T-Bである米国特許第3,287,370号、第3,389,144号、第3,694,446号、及びWO92/18462号がある

[0012]

さらに、本発明は新規なベンゾチエピン類、それらの薬学組成物及び使用方法 を提供する。

[0013]

発明の要約

したがって、多くの態様の中で、本発明は、式(I)で表わされ、

[0014]

【化44】

$$(R^{x})_{q} = \begin{bmatrix} O \\ A \end{bmatrix}_{n} = \begin{bmatrix} O \\ A \end{bmatrix}_{n}$$

式中、qは1から4の整数であり、 nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 N^+ R^9 R^{10} R^{W} A^- 、 SR^9 、 S^+ R^9 R^{10} A^- 、 P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^- 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_4 R^9 、 SO_5 R^9 $R^$

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹ ⁰ 及びR^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル 、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル 、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボ キシヘテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ 、カルボキシ在り切るアミノアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリ ルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、 また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、R¹1及びR¹²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^5 及び R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 9 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_2$ R 9 及びSO $_3$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O) R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹3R¹⁴、C(O) NR¹³R¹⁴、C(O) OM、COR¹³、NR¹³C(

- O) R14 NR13C (O) NR14R15 NR13CO2R14 OC (
- O) NR¹³R¹⁴、NR¹³SOR¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SONR¹⁴R¹⁵、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O) R¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³) OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クラロアリールアルキル、クラロアリール、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリールアルキル、ヘラロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、P(O) R 9 、フェニレン、炭水化物

、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、カルボキシアルキルヘテロシクリルチオ、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

ーつ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポ リアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、 ポリエーテル、四級へテロサイクル及び四級へテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、オキソ 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-ZはC(O)OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、SO₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷及びC

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N⁺R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、S⁺R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P⁺R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O)R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の群

で任意に置換され、

R5がOHで、R1、R2、R3、R4、R7及びR8が全て水素でないとき にR5及びR6の双方は水素、OH若しくはSHでなく、

R⁵又はR⁶はフェニルであるときにR¹またはR²の一つのみが水素であり

qが1であるとR×はスチリル、アニリノまたはアニリリノカルボキシであり、R5又はR6の一つのみがアルキルであり、

nが1であり、 R^1 、 R^3 、 R^7 及び R^8 が水素であると、 R^2 は水素、アルキル又はアリールであり、 R^4 は未置換のアミノ又は一つ以上のアルキル又はアリール基で置換されたアミノであり、 R^5 は水素、アルキル又はアリールであり、 R^6 はヒドロキシ以外である化合物、若しくは、

その薬学的に許容な塩またはそれらのプロドラッグを提供する。

[0015]

好ましくは、R5及びR6は水素、アリール、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から独立に選択され、

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、CO(O)NR¹³R¹⁴、NR¹³CO₂R¹⁴、NR¹³COONR¹³R¹⁴、NR¹³COONR¹⁴R¹⁵、NR¹³COONR¹⁴R¹⁵、NR¹³SONR¹⁴R¹ NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹³SONR¹⁴R¹ P+R¹³R¹⁴ R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、O、NR

7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR7、NR7R8、SR7、S(O)R7、SO2R7、CO2R7、CN,オキソ、CONR7R8、N+R7R8R9A-、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ヘラロサイクル、アリールアルキル、OR7R8、P+R7R8R9A-及びP(O)(OR7)OR8からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換される。

[0016]

好ましくは、R5又はR6は下記式を有し、

-Ar-(Ry)t

ここで、tは0から5の整数であり、

Arはフェニル、チオフェニル、ピリジル、ピペラジニル、ピペロニル、ピローリル、ナフチル、フラニル、アントラセニル、キノリニル、イソキノリニル、キノザリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、インチアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベングチアゾリル及びベンゾイソチアゾリルからなる群から選択され、

一つ以上のRyは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、COR¹³、NR¹³C(O)R
14、NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³CO₂R¹⁴、OC(O)N
R¹³R¹⁴、NR¹³SOR¹⁴、NR¹³SO₂R¹⁴、NR¹³SONR
14R¹⁵、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O)R¹³R¹⁴、P+R¹
3R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-か

らなる群から独立に選択され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

[0017]

より好ましくは、R5又はR6は下記式(II)を有する。

[0018]

【化45】



特に関心のある化合物の第一の分類は、式(I)の化合物からなり、 式中、 a は1又は2であり、

nは2であり、

R1及びR2はそれぞれアルキルであり、

R3はヒドロキシであり、

R4及びR6は水素であり、

R⁵は式(II)を有し、

【0019】 【化46】



式中、tは0から5の整数であり、

一つ以上のRyはOR13であり、

R¹³は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール及び四級アリールアルキルからなる群から選択され、

前記R¹³のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキル基は、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR⁹、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O)R⁹、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を有し、

R¹³は、スルホアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R⁹ 及びR¹ ⁰ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、

R¹1及びR¹2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、

アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR 9 、SR 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、CO $_2$ R 9 、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR 9 R 1 Oからなる群から独立に選択され、R 3 及びR 4 がOH、NH $_2$ 及びSHでない限り、R 9 及びR 1 Oが前記定義と同じであり、又は

R11及びR12は窒素原子又は炭素原子ともに環を形成し、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R7及びR8が水素であり、

一つ以上のR×はアルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる 群から独立に選択された化合物、若しくは、

それらの薬剤学的に許容な塩、溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0020]

特に関心のある化合物の第二の分類は、式(I)の化合物からなり、 式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹及びR²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} N^+ R^9 R^{10} R^w A^- 、 SR^9 、 S^+ R^9 R^{10} A^- 、 P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^- 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_4 R^9 、 SO_4 R^9 、 SO_5 R^9 、 SO_5 R^9 、 SO_6 R^9 、 SO_7 R^9 、 SO_8 R^9 SO_8 R^9 、 SO_8 R^9 R^9

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ 、アルコキシアルキル、 (ポリアルキル) アリール及びシクロアルキルは、O、 NR⁹、N+R⁹R¹ OA-、S、SO、SO₂、S+R⁹A-、P+R⁹R¹ OA-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 及び SO_3 R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、=NR 9 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、R11及びR12は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR9、NR9R10、SR9、S(O)R9、SO2R9、CO2R9、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR9R10からなる群から独立に選択され、R3及びR4がOH、HN2とSHでなく、ここのR9及びR10は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の QR^{1} 。 で置換されたアリールであり、

R13aは、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、 、アルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール アルキル、四級ヘテロシクリルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカ ルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から選択され、

R13 a は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキ

シアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロシクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、キナニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹6) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、R15、NR13R14、P+R13R14R15、NR13SO2NR14R15、P(O)R13R14、P

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ

ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR7、NR7R 8、SR7、S(O) R7、SO2R7、CO2R7、CN, オキソ、CONR 7 R8、N+R7R8R9 A-、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、P(O) R7R8、P+R7R8R9 A-及びP(O) (OR7) OR8からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルでリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロナイクリルアルキル、四級ヘテロナイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロナイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P (O) R^9 、Zェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9

R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P+R⁹R¹⁰R¹¹A-、S+R⁹R¹⁰
A-及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 N^+ R^9 R^{11} R^{12} A^- 、 SR^9 、S O R^9 、 SO_2 R^9 、A+Y

、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、PO(OR^{16}) OR^{17} , $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、 $_4$ +ソ、CN、ハロゲン、CHNR 9 R 10 、SO $_3$ R 9 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9 R 10 、PO(OR 16) OR 17 及びC

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N⁺R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P⁺R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R
13R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴、S+R¹³R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0021]

本分類での好適な化合物は、

R⁵はOR¹³aで置換されたフェニルであり、

R13aは、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、 アルキルヘテロシクリルアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアル キルからなる群から独立に選択され、

 R^{13} は、カルボキシ、四級へテロサイクル、四級へテロアリール及びNR R^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

[0022]

本分類でのより好適な化合物は、

R5はOR13aで置換されたフェニルであり、

R13aはアルキルアリールアルキルであり、

R13 a は、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

[0023]

本分類でのさらに好適な化合物は、

R5はOR13aで置換されたフェニルであり、

R13aはアルキルアリールアルキルであり、

R13 a は、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールからなる群から選択された一つ以上の基で任意に選択された化合物である。

[0024]

特に関心のある化合物の第三の分類は式(I)の化合物であり、

式中、gは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R1及びR2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、 ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 N^+ R^9 R^{10} R^{W} A^- 、 SR^9 、 S^+ R^9 R^{10} A^- 、 P^+ R^9 R^{10} R^{11} A^- 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_2 R^9 、 SO_3 R^9 , SO_4 R^9 、 SO_5 R^9 R^9

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{9}$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、R¹ ¹ 及びR¹ ² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹ R¹ ⁰、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂ R⁹、CO₂ R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹ R¹ ⁰ からなる群から独立 ……

に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} 2 は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の QR^{1} 3 b で置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアリールアルキル、ルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R13bは、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル又はキナジニルからなる 群から選択された一つ以上の基で置換され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13CO2R14、OC(O)R14、NR13CO2R14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14、NR13SOR14R15、NR13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12

A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R⁷R⁸A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁷A⁻、PR⁷、P(O)R⁷、P⁺R⁷R⁸A⁻又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、フルキルへテロアリールアルキル、フルキルへテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロナイクリルアルキル、ヘテロナイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P(O) R^9 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_4 、 D_5 、D

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、ア ルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキ ル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、四級へテロサイクリルアルキル、四級へテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R
9R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹
R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、 T^{47} 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、PO (OR^{16}) OR^{17} , $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-ZはC (O) OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S (O) R 9、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、S O₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、 $O \times NR^{13} \times N^+R^{13}R^{14}A^- \times S \times SO$ $\times SO_2 \times S^+R^{13}A^- \times PR^{13} \times P$ (O) $R^{13} \times P^+R^{13}R^{14}A^- \times Z$ $x = \nu \nu \times Z$ 大学 $x = \nu \nu \times Z$ が $y = \nu \times Z$

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹4、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R

13R14、P+R13R14R15A-、P (OR13) OR14、S+R13 R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の基 で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0025]

本分類での好適な化合物は、

R5はOR13bで置換されたフェニルであり、

R¹³bは、アルキル、四級ヘテロアリールアルキル及び四級ヘテロシクリルアルキルからなる群から独立に選択され、

R13bは、ヘテロサイクル、ヘテロアリール及びグアニジニルからなる群から選択された一つ以上の基で置換された化合物である。

[0026]

特に関心のある化合物の第四の分類は、式(I)の化合物からなり、 式中、 g は 1 から 4 の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}$ $R^{11}A^-$ 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ 、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、 NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹0及びRWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

 R^3 及び R^4 は一緒に=O、 $=NOR^{11}$ 、=S, $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{9}$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ を形成し、

ここで、R¹1及びR¹²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} 2 は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の OR^{13} b で置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカル

ボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R¹³bは、OR⁹a、NR⁹aR¹⁰、N⁺R⁹aR¹¹R¹²A⁻、SR⁹a、S (O) R⁹a、SO₂R⁹a、SO₃R⁹a、CO₂R⁹a、CONR⁹aR¹⁰、SO₂NR⁹aR¹⁰、P⁺R⁹aR¹⁰R¹¹A⁻、及びS⁺R⁹aR¹⁰A⁻からなる群から選択された一つ以上の群で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、R⁹ a はカルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ及びカルボキシアルキルアミノアルキルからなる群から選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、 OR^{30} 、 SR^{9} 、S(O) R^{9} 、 SO_2 R^{9} 及 び SO_3 R^{9} からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ボリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14R15、NR13CO2R14、NR13C(O)R14R15、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14、NR13CO2R14R15、NR13R14R15、NR13CO2R14R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリ

ール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、OR⁷、NR⁷R⁸、SR⁷、S(O) R⁷、SO₂ R⁷、CO₂ R⁷、CN, オキソ、CONR⁷ R⁸、N⁺ R⁷ R⁸ R⁹ A⁻、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、P(O) R⁷ R⁸、P⁺ R⁷ R⁸ R⁹ A⁻ 及びP(O) (OR⁷) OR⁸ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、四級ヘテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル及びポリアルキルは、O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P (O) R^9 、7ェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド又はポリペプチドにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、ア・ルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR 9 、NR 9 R 10 、N $^+$ R 9 R 11 R 12 A $^-$ 、SR 9 、S (O) R 9 、SO $_2$ R 9 、SO $_3$ R 9 、オキソ、CO $_2$ R 9 、CN、ハロゲン、CONR 9 R 10 、SO $_2$ OM、SO $_2$ NR 9

 R^{10} 、PO(OR^{16}) OR^{17} 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}$ A^- 及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O) R13、C(O) NR13R14、NR14C(O) R13、C(O) OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR 14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、Jキソ

、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、PO(OR^{16}) OR^{17} , $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A-又はC(O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S (O) R ⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、S O₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N⁺R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、S⁺R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P⁺R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0027]

本分類での好適な化合物は、

R⁵はOR^{13b}で置換されたフェニルであり、

R13bは、アルキル及びアルコキシアルキルからなる群から独立に選択され

 R^{13b} は、 OR^{9a} 及び NR^{9a} R^{10} からなる群から選択された一つ以上の基で置換され、

R9aはカルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール及びカルボキシへテロサイクルからなる群から選択され、

R10 はカルボキシアルキルである。

[0028]

特に関心のある第五の分類は、式(I)の化合物からなり、

式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^WA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 SO_3R

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹ ⁰ 及びR^Wは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2 R^9 及び SO_3 R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

R³及びR⁴は一緒に=O、=NOR¹1、=S,=NR¹1R¹²、=NR
9、又は=CR¹1R¹²を形成し、

ここで、R¹ 1 及びR¹ ² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

 R^{1} 及び R^{1} は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R^{5} は一つ以上の QR^{1} 3 b で置換されたアリールであり、

R13bは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、ヘテロアリール、四級へテロアリール、四級へテロアリール、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、四級へテロサイクリルアルキル、四級へテロアリールアルキル、四級へテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、

R13bは、NR9R10a、CONR9R10a、SO2NR9R10a、P+R9R10aR11A-、及びS+R9R10aA-からなる群から選択された
一つ以上の基で任意に置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

ここで、R10aは、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル及びヘテロサイクリルアルキルからなる群から選択され、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級へテロサイクル、四級へテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)R14、NR13C(O)R14、NR13SOR14 R15、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-及びN+R9R11R12A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R 8、 SR^7 、S (O) R^7 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、 CO_1 0、 R^7 0、 R^7 0 $R^$

 7 R 8 、N $^+$ R 7 R 8 R 9 A $^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、P (O) R 7 R 8 、P $^+$ R 7 R 8 R 9 A $^-$ 及び P (O) (OR 7) OR 8 からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クラロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロアリールアルキル、ヘラロサイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ロ級ヘテロアイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S (O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R30はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R7及びR8は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O)R13、S(O)2R13、SO3R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O)nNR18、NR13R18、NR18OR14、N+R9R11R12A-、P+R9R11R12A-、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R¹⁰、N+R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、オキソ、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹ R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷、P+R⁹R¹¹R¹²A⁻、S+R⁹R¹⁰

A-又はC(O)OMでさらに置換され、

R18は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S (O) R ⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、S O₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO (OR¹⁶) OR¹⁷及びC (O) OMからなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

R×にて、一つ以上の炭素は、O、NR¹³、N+R¹³R¹⁴A⁻、S、SO、SO²、SO²、S+R¹³A⁻、PR¹³、P(O) R¹³、P+R¹³R¹⁴A⁻、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、P(O)R
13R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴、S+R¹³R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0029]

本分類の好適な化合物は、

R5はOR13bで置換されたフェニルであり、

R13bは、アルキルであり、

 R^{13b} は、カルボキシアルキルヘテロサイクリルチオ又は $NR^{9}R^{10a}$ で置換され、

R9は水素であり、

R10はヘテロアリールアルキルである。

[0030]

特に関心のある化合物の第六の分類は、式(I)の化合物からなり、

式中、qは1から4の整数であり、

nは0から2の整数であり、

R¹ 及びR² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル, アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジア ルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルか らなる群から独立に選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル,アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^{W}A^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 , CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ及び $CONR^9R^{10}$ からなる群から選択された一つ以上の置換基で任意に置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール及びシクロアルキルは、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO $_2$ 、S $^+$ R 9 A $^-$ 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

ここで、R⁹、R¹ ⁰ 及びR^W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシアロアリール、カルボキシへテロシサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ

、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から独立に選択され、また、

 R^1 及び R^2 は、炭素とともに付き $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキルを形成し、 R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシロキシ、アリール、ヘテロサイクル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R9 及び SO_3R^9 からなる群から独立に選択され、ここの R^9 及び R^{10} は 前記と同じであり、

R³及びR⁴は一緒に=O、=NOR¹1、=S,=NR¹1R¹²、=NR⁹、又は=CR¹1R¹²を形成し、

ここで、R¹ 1 及びR¹ 2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロサイクル、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ及びCONR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択され、R³及びR⁴がOH、HN₂とSHでなく、ここのR⁹及びR¹⁰は前記と同じであり、また、

R¹ 1 及びR¹ ² は窒素又は炭素原子とともに付きシクロ環を形成し、 R⁵ はNR¹ ³ C (O) R¹ ⁴ 、NR¹ ³ C (O) NR¹ ⁴ R¹ ⁵ 、OC (O) R¹ ³ 、OC (O) NR¹ ³ R¹ ⁴ 、NR¹ ³ SOR¹ ⁴ 、NR¹ ³ SONR ¹ ⁴ R¹ ⁵ 及びNR¹ ³ SO₂ NR¹ ⁴ R¹ ⁵ からなる群から独立に選択された 一つ以上の置換基で置換されたアリールであり、

R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロシクリルアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ヘテロアリール、ハテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R13、R14及びR15は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR9、NR9R10、N+R9R11R12A-、SR9、S(O)R9、SO2R9、SO3R9、オキソ、CO2R9、CN、ハロゲン、CONR9R10、SO2OM、SO2NR9R10、PO(OR16)OR17、P+R9R10R11A-、S+R9R10A-及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンであり、

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状へテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

 R^6 は、水素、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、OR 30 、SR 9 、S(O) R 9 、SO $_{2}$ R 9 及 びSO $_{3}$ R 9 からなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、NR13C(O)NR14R15、NR13CO2R14、OC(O)NR13R14、NR13SO2R14、NR13S

ONR¹⁴R¹⁵、NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵、P(O)R¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-、P(OR¹³)OR¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、A-は薬学的に許容なアニオンであり、Mは薬学的に許容なカチオンでり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 CO_2R^7 、CN, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及び $P(O)(OR^7)OR^8$ からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、O、NR7、N+R7R8A-、S、SO、SO2、S+R7A-、PR7、P(O)R7、P+R7R8A-又はフェニレンにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、R13、R14及びR15は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、アルキルへテロアリールアルキル、クラロアリールアルキル、クラロアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール、クラロアリールアルキル、クラロアリールアルキル、クラロアリールアルキル、クラロナイクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、クラロナイクリルアルキル、クラロナイクリルアルキル、クラロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル及びカルボキシアルキルアミノカルボキシアルキルからなる群から独立に選択され、

R13、R14及びR15は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、スルホアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクリルアルキル、四級ヘテロアリールアルキル、クアニジニル、OR9、NR9R10、N+R9R11R12A-、SR9、S(O)R9、SO2R9、SO3R9、オキソ、CO2R9、CN、ハロゲン、CONR9R10、SO2OM、SO2NR9R10、PO(OR16)OR17、P+R9R10R11A-、S+R9R10A-及びC(O)OMからなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換され

R16及びR17はR9及びMを構成する置換基から独立に選択され、

R13及びR14は窒素原子とともに付き、オキソ、カルボキシ及び四級塩からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換されたモノ又はポリ環状ヘテロサイクルを形成し、

R14及びR15は共に窒素原子と付き環を形成し、

R³0はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロサイクル、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシへテロアリール、カルボキシへテロサイクル、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルアルキル及びアルキルアンモニウムアルキるからなる群から選択され、

R⁷及びR⁸は水素及びアルキルからなる群から独立して選択され、

一つ以上のR×は水素、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシロキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、OR 13、NR13R14、SR13、S(O) R13、S(O) 2R13、SO3 R13、S+R13R14A-、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR14、NR14C(O)R13、C(O)NR13R14、NR14C(O)R13、C(O)OM、COR13、OR18、S(O) nNR18、NR13R18、NR18OR

14、N+R⁹R¹1R¹²A⁻、P+R⁹R¹1R¹²A⁻、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物からなる群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロサイクル、アシロキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアルールは、 OR^9 、 NR^9 R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S (O) R^9 、 SO_2R^9 、 T^+Y 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 SO_2NR^9 R^{10} 、PO (OR^{16}) OR^{17} , $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}$ A^- 又はC (O) OMでさらに置換され、

R¹⁸は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロサイクル及び四級ヘテロアリールは、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O) R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、オキソ、CN、ハロゲン、CHNR⁹R¹⁰、SO₃R⁹、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷及びC

 $R \times CC$ 、一つ以上の炭素は、O、 NR^{13} 、 $N^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$ 、S、SO 、 SO_{2} 、 $S^{+}R^{13}A^{-}$ 、 PR^{13} 、P (O) R^{13} 、 $P^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテルまたはポリアルキルにより任意に置換され、

前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド及び炭水化物では、一つ以上の炭素は、O、NR 9 、N $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 、S、SO、SO 2 、S $^+$ R 9 A $^-$, PR 9 、P $^+$ R 9 R 1 OA $^-$ 又はP(O) R 9 により任意に置換され、

ここで、四級へテロサイクル及び四級へテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}OR^{13}$

4、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から選択された一つ以上の基で任意に置換された化合物、若しくは、

薬剤学的に許容な塩、その溶媒和物又はそれらのプロドラッグである。

[0031]

本分類の好適な化合物は、

R⁵ はNR¹³ C (O) NR¹⁴ R¹⁵ 及びNR¹³ CO₂ R¹⁴ からなる群から選択された基で置換されたアリールである。

[0032]

本分類のさらに好適な化合物は、

R⁵ はNR¹³ C (O) NR¹⁴ R¹⁵ 及びNR¹³ CO₂ R¹⁴ からなる群から選択された基で置換されたフェニルである。

[0033]

本発明の実施態様は、上記実施例のそれぞれを含む、式(I)の化合物に関し、少なくとも一つ以上の以下の状態で存在する:

- (1) R^1 及び R^2 は水素及びアルキルからなる群から独立に選択される。好ましくは、 R^1 及び R^2 は C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択されることが好ましい。好ましくは、 R^1 及び R^2 は同じ C_{1-6} アルキルである。より好ましくは、 R^1 及び R^2 は R^1 及び R^2 は R^1 及び R^2 と R^1 及び R^2 は R^1 を R^1 及び R^2 は R^1 を R^1
- (2) R^3 及び R^4 は水素及び OR^9 からなる群から独立に選択され、 R^9 は前記記載のものである。好ましくは、 R^3 は水素であり、 R^4 が OR^9 である。より好ましくは R^3 は水素であり、 R^4 は水素である、及び/又は、
- (3) R⁵ は置換アリールである。好ましくは、R⁵ は置換フェニルである。 より好ましくは、R⁵ はOR¹³、NR¹³ C (O) R¹⁴、NR¹³ C (O) R¹⁴ R¹⁵、NR¹³ CO₂ R¹⁴、OC (O) R¹³、OC (O) NR¹³ R¹⁴、NR¹³ SOR¹⁴、NR¹³ SO₂ R¹⁴、NR¹³ SONR¹⁴ R 15 及びNR¹³ SO₂ NR¹⁴ R¹⁵ からなる群から選択された基で置換され

たフェニルであり、ここで R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は前記記載したものである。より好ましくは、 R^{5} は OR^{13} で置換されたフェニルである。さらに好ましくは、 R^{5} は OR^{13} でパラ又はメタ位で置換させたフェニルであり、 R^{13} は四級ヘテロサイクル、四級アリール又は置換アミノからなり、及び/又は、

- (4) R⁶ は水素であり、及び/又は、
- (5) R^7 及び R^8 は水素又はアルキルからなる群から独立に選択される。好ましくは、 R^7 及び R^8 は水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択される。より好ましくは、 R^7 及び R^8 は水素であり、及び/又は、
- (6) $R \times \text{tior} \ ^3 \text{R}^{14} \text{ hosasoff hos in a set of the results of the$

[0034]

さらに、本発明は以下の化合物から選択された化合物に関する:

[0035]

【化47】

及び

ここでR19はアルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアル

カンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、 炭水化物、アミノ酸、ペプチド及びポリペプチドからなる群から選択され、ここ のアルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、ア ルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミ ノ酸、ペプチド及びポリペプチドは、O、NR⁷R⁸、S、SO、SO₂、S⁺ R⁷R⁸、PR⁷、P⁺R⁷R⁸、フェニレン、ヘテロサイクル、四級ヘテロサ イクル、四級ヘテロアリール又はアリールにより置換された一つ以上の炭素原子 を有し、

ここで、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸、ペプチド及びポリペプチドは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴NR¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OM、COR¹³、P(O)R¹³R¹⁴、P+R¹³R¹⁴R¹⁵A-,P(OR¹³)OR¹⁴,S+R¹3R¹⁴A-及びN+R⁹R¹¹R¹²A-からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、 R^{19} は式DII及びDIIIの化合物の R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} に結合した R^{19} により機能的に結合している。各 R^{20} 、 R^{21} 又は R^{22} は回腸胆汁酸印パンを阻害すさせる治療に有効であるベンゾチエピン部を含む。

[0036]

さらに、本発明は、式DI、式DII及び式DIIIから選択される化合物に関し、各R 20 、R 21 又はR 22 は式に対応するベンゾチエピン部を有する:

[0037]

【化48】

$$(R^{x})_{q}$$
 $(O)_{n}$ R^{7} R^{8} R^{1} R^{2} R^{6} R^{5} R^{4}

[0038]

【化49】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^* 、q及びnは式 I に記載したものと同じであり、 R^5 5 は共有結合又はアリーレンの何れかである。

[0039]

式DIVの化合物では、式DII、DIIIの各R²⁰、R²¹又はR²²と、式DIIIのR²³とは、7又は8の位置でR¹⁹と結合していることが特に好ましい。 式DIVAの化合物では、R⁵⁵はメタ又はパラ炭素で、R¹⁹と結合しているフェニレン部を有することが好ましい。

[0040]

式DIの例には、以下のものがある:

[0041]

【化50】

[0042]

【化51】

$$\begin{array}{c|c}
R^4 \\
R^3 \\
R^2 \\
R^1 \\
R^7 \\
0 \\
0 \\
0
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^{19} \\
R^{19} \\
R^{19} \\
R^{19} \\
R^{19} \\
R^{10} \\
R^{$$

及び

$$\begin{bmatrix} Q_{1} & Q_{2} & Q_{3} & Q_{4} & Q_{5} & Q_$$

直前で議論した二量体又は多量体構造では、本発明のベンゾチエピン化合物は 、単独で、又はさまざなまに組合せて利用可能である。

[0043]

本発明の化合物では、R1及びR2はエチル/ブチル又はブチル/ブチルである

[0044]

関心のある別の分類の化合物には、以下の化合物がある:

[0045]

【化52】

$$Me_2N$$
 $R = PEG 1000$
 R
 $R = PEG 1000$

[0046]

【化53】

【0047】 【化54】

[0048]

【化55】

[0049]

【化56】

[0050]

【化57】

[0051]

【化58】

[0052]

【化59】

別の態様では、本発明は、例えば、アテローム硬化のような高脂血症状態を示す胆汁酸運搬阻害剤の病気又は状態の予防若しくは治療用の薬学組成物を提供する。かかる組成物は、血液中の胆汁酸レベルを低下させ、又は消化システム膜にわたる運搬を低減させるのに有効な量の、単独若しくは組合わせで本願で開示する化合物と、薬学的に許容なキャリアと、賦形剤又は希釈剤とを含む。

[0053]

さらなる態様では、本発明は、胆汁酸運搬阻害剤を含み、ヒトを含む哺乳類の病気又は状態の治療方法を提供し、その方法は、単位投与形態又は分割投与にて有効な量で、単独若しくは組合わせで、本願で開示した化合物を必要とする患者に投与することを含む。

[0054]

さらなる態様では、本発明は単独でまたは組合せて、本願で開示した化合物の使用を提供し、ヒトを含む哺乳類で病気又は状態を治療するために利用する、胆 汁酸運搬阻害剤の薬剤の調製を提供する。

[0055]

さらに別の態様では、本発明は、以下に詳細に説明する本発明の化合物の合成 方法を提供する。

[0056]

本発明の適用可能性の範囲は、以下の詳細な説明から明らかである。しかしながら、本発明の好適な実施態様を示す以下の詳細な説明及び実施例は、例示である。なぜならば、本発明の精神及び範囲内でのさまざまな変形及び変更態様は、以下の詳細な説明から、当業者には明白となるからである。

[0057]

発明の詳細な説明

以下の詳細な説明によれば、当業者は本発明を実施することができる。さらに 、本詳細な説明は、本発明の発見の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者 にはさまざまな変形及び変更態様ができるので、本発明を不当に制限するものと として解釈すべきではない。

[0058]

主要な引用文献の内容は、全体として本願に援用される。

[0059]

定義

読み手に以下の詳細な説明を十分に理解してもらうために、以下の定義を提供 する: 特に断りがない限り、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」とは、アルキルでは、1から20の炭素の直鎖又は分岐鎖炭化水素であり、本発明でのアルケニル及びアルキニルは2から20の炭素の直鎖又は分岐鎖炭化水素であり、よって、例えば、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルであり、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニルであり、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニルであり、それらの異性体を含む。

[0060]

「アリール」とは、以下に限定されないが、置換又は未置換フェニル、ナフチルまたはアントラセニルような完全な不飽和モノ又は多環式炭素環である。

[0061]

「ヘテロサイクル」とは、置換又は未置換の単または多環炭素環であり、ここに一つ以上のヘテロ原子はN、S、P又はOにより置換可能である。これには、例えば、以下の構造がある:

[0062]

【化60】



[0063]

用語「ヘテロアリール」とは、完全に不飽和であるヘテロ環のことを意味する

[0064]

「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」のいずれも、関心のある分子に付いた点は環内のヘテロ原子または何れかの場所である。

[0065]

用語「四級へテロサイクル」とは、一つ以上のヘテロ原子、例えば、O、N、S又はPが正の帯電した数多くの結合をするヘテロサイクルを意味する。四級ヘテロサイクルが関心のある分子に付いた点はヘテロ原子又はいずれかの場所である。

[0066]

用語「四級へテロアリール」とは、一つ以上のヘテロ原子、例えば、O、N、S又はPの一つ以上が、正に帯電し得る数多くの結合を注するヘテロアリールを意味する。四級ヘテロアリールが関心のある分子に付いた点は、ヘテロ原子または何れかの場所である。

[0067]

用語「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基のことをいう

[0068]

用語「ハロアルキル」とは、一つ以上のハロゲンで置換されたアルキルのおと をいう。

[0069]

用語「シクロアルキル」とは、単又は多環式炭素環をいい、各環には3ないし10の炭素原子を含み、何れかの間は一つジ用の二重結合又は三重結合を含む。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロアルケニル及びシクロヘプチルがある。用語「シクロアルキル」とは、さらにスピロシステムを含み、シクロアルキル環はベンゾチエピンの7員環のヘテロ環と共通の環原子を有する。

[0070]

用語「ジイル」とは、関心のある分子について2点を有する前記部分を有する 二官能基を意味する。

[0071]

用語「オキソ」とは、二重結合の酸素をいう。

[0072]

用語「ポリアルキル」とは、約20,000、好ましくは約10,000、より 好ましくは約5,000までの分子量を有する分岐鎖または直鎖の炭化水素を意味する。

[0073]

用語「ポリエーテル」とは、酸素により置換された一つ以上の炭素を有し、ポーリエーテルは約20,000、好ましくは約10,000、より好ましくは約5,000までの分子量を有するポリアルキルをいう。

[0074]

用語「ポリアルコキシ」とは、約20,000、好ましくは約10、000、 より好ましくは約5,000までの分子量を有するアルキレンオキシドのポリマ ーをいう。

[0075]

用語「シクロアルキリデン」とは単又は多環炭素環をいい、環構造内の炭素は 環構造内にない原子と二重結合している。

[0076]

用語「炭水化物」とは、モノ、ジ、トリ又はポリサッカライドをいい、ポリサッカライドは、約20,000の分子量、例えば、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース又はキトサンである。

[0077]

用語「ペプチド」とは、約100個のアミノ酸単位までを含有するポリアミノ 酸を意味する。

[0078]

用語「ポリペプチド」とは、約100個のアミノ酸単位から約1000個のアミノ酸単位、好ましくは約100個のアミノ酸から約750個のアミノ酸単位、より好ましくは約100個のアミノ酸から約500個のアミノ酸単位を含有するポリアミノ酸をいう。

[0079]

用語「アルキルアンモニウムアルキル」とは、NH2基又はモノ若しくはジあるいはトリ置換アミノ基をいい、何れかはアルキルに結合しており、前記アR切るは関心のある分子と結合している。

[0080]

用語「トリアゾール」とは、全ての位置異性体を含む。全ての他のヘテロサイクル及びヘテロアリールは一つ以上の環のヘテロ原子を含む、異性体を存在し、かかる異性体は前記ヘテロサイクル及びヘテロアリールの定義に含まれる。

[0081]

用語「スルホ」とは、スルホ基を意味し、-SO3 Hまたはその塩を含む。

[0082]

用語「スルホアルキル」とは、スルホネート基は結合したアルキル基をいい、 前記アルキルは関心のある分子と結合している。

[0083]

用語「アリールアルキル」とは、ベンジルのようなアリール - 置換アルキル基 をいう。用語「アルキルアリールアルキル」とは、一つ以上のアルキル基でアリ ール基を置換させたアリールアルキル基をいう。

[0084]

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、一つ以上のヘテロサイクルで置換させたアルキル基をいう。好ましいヘテロサイクリルアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のヘテロサイクルを有する「低級ヘテロシクリルアルキル」基である。

[0085]

用語「ヘテロアリールアルキル」は、一つ以上のヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。好ましいヘテロアリールアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のヘテロアリール基を有する「低級ヘテロアリールアルキル」基である。

[0086]

用語「四級へテロシクリルアルキル」は、一つ以上の四級へテロシクリル基で

置換したアルキル基をいう。好ましい四級へテロサイクリルアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上の四級へテロサイクル基を有する「低級四級へテロサイクリルアルキル」基である。

[0087]

用語「四級へテロアリールアルキル」とは、一つ以上の四級へテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。好ましい四級へテロアリール基は、1から10の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上の四級へテロアリール基を有する「低級四級へテロアリールアルキル」基をいう。

[0088]

用語「アルキルへテロアリールアルキル」とは、一つ以上のアルキル基で置換されたヘテロアリールアルキル基をいう。好ましいアルキルヘテロアリールアルキル基は、1から10の炭素原子を有するアルキル部分のある「低級アルキルへテロアリールアルキル」基である。

[0089]

用語「アルコキシ」はメトキシ基のように、酸素により分子の残余に付いたアルキル基をいう。好ましいアルコキシ基は、1から6の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。かかる基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ・プロポキシ、ブトキシ及び t ーブトキシがある。

[0090]

用語「カルボキシ」とは、カルボキシ基、-CO₂H、またはそれらの塩をいう。

[0091]

用語「カルボキシアルキル」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたアルキル基をいう。好ましいカルボキシアルキル基は、1から6の炭素原子を有するある切る基に付いた一つ以上のカルボキシアルキル基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。

[0092]

用語「カルボキシへテロサイクリル」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたヘテロサイクリル基をいう。

[0093]

用語「カルボキシへテロアリール」とは、一つ以上のカルボキシ基で置換されたヘテロアリール基をいう。

[0094]

用語「カルボアルコキシアルキル」とは、一つ以上のアルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基をいう。好ましいカルボアルコキシアルキル基は、1から6の炭素原子を有するアルキル基に付いた一つ以上のアルコキシカルボニル基を有する「低級カルボアルコキシアルキル」基である。

[0095]

用語「カルボキシアルキルアミノ」とは、カルボキシアルキルでモノまたはジ 置換されたアミノ基である。好ましくは、カルボキシアルキル置換基は「低級カ ルボキシアルキル」基であり、カルボニル基は1から6の炭素原子を有するアル キル基に付いたカルボキシ基である。

[0096]

用語「活性化合物」とは、胆汁酸の運搬阻害をする、本発明の化合物を意味する。

[0097]

組合せて利用する際に、例えば、「アルキルアリール」又は「アリールアルキル」とは、上記に掲載した個々の用語はそれぞれ指摘した意味を有する。

[0098]

用語「胆汁酸運搬阻害剤」とは、ヒトのような哺乳類の腸管から循環系への胆汁酸の吸収を阻害することができる化合物をいう。これには、胆汁酸の糞排泄物の増加、並びにコレステロール及びコレステロールエステルの血液プラズマまたは血清濃度の低下を含み、具体的には、LDL及びVLDLコレステロールを低下させる。胆汁酸運搬阻害による予防または治療からの便益がある状態又は治療は、例えば、アテローム硬化のような高脂血症状態を含む。

[0099]

<u>化合物</u>

本発明の化合物は少なくとも二つの不斉炭素原子を有し、ジアステレオマー及

びエナンチオマーのようなラセミ体及び立体異性体を、純粋及び混合の形で含む。かかる立体異性体は、エナンチオマー出発物質を反応させて、又は本発明の化 合物の異性体を分離させ、常法を利用して合成することができる。

[0100]

異性体は幾何異性体を含む、例えば、二重結合を介してシス体又はトランス体 を含む。かかる全ての異性体は本発明の化合物として考慮される。

[0101]

本発明の化合物には、互変異性体をも含む。

[0102]

以下に開示する本発明の化合物には、それらの塩、溶媒和物及びプロドラッグを含む。

[0103]

化合物の合成

本発明の化合物の合成に利用される出発物質は公知である、または当業者には公知であり、本技術分野での類似の方法で、常法により合成される。

[0104]

一般には、本発明の化合物は、以下に記載の方法により合成され得る。

[0105]

例えば、スキームIに示すように、アルデヒドIIとホルムアルデヒド及び水酸化ナトリウムとの反応により、ヒドロキシアルデヒドIIIが生成し、そのアルデヒドIIIは塩化メタンスルホニルとトリエチルアミンにより、Chem. Ber. 98,728-734 (1965)に記載されたのと類似の方法により、メシレートIVに変換される。トリエチルアミン存在下にて、メシレートIVと、WO第93/16055号に記載された方法で合成されたチオフェノールVとの反応により、ケトアルデヒドVIが生成し、エチレングリコールジメチルエーテル(DME)中で還流させて亜鉛及び三塩化チタンから合成した試薬により環化させて、2、3・ジヒドロキシベンゾチエピンVIIとベンゾチエピン・(5H)-4-オンVIIの二つのラセミ立体異性体の混合物が生成する。このとき、R1及びR2は非等価である。3当量のm-クロロ過安息香酸(MCPBA)によりVIIの

酸化によりスルホン - エポキシドIXの異性体が生じ、炭素でのパラジウム触媒により水素化され、4 - ヒドロキシ - 2、3、4、5 - テトラヒドロキシベングチエピン - 1、1 - ジオキシドの4 つのラセミ異性体と、2、3、4、5 - テトラヒドロ - ベングチエピン - 1、1 - ジオキササイドXI が生じる。このとき、R1 及びR2 は非等価である。

[0106]

本発明の光学的に活性な化合物は、光学活性な出発物質 I I I を利用する、又は、J. Org. Chem., 39, 3904 (1974), 同42, 2781 (1977), 同44, 4891 (1979) に記載されている、本技術分野では周知な光学分割剤により、化合物 X の光学分割により合成され得る。

[0107]

【表1】

あるいは、 R^2 はHであるケト-アルデヒドV I は、チオフェノールVと2ー置換アクロレインとの反応により合成され得る。

[0108]

【表2】

ベンゾチエピン・(5 H)・4・オンVIIIは、MCPBAにより酸化されてベンゾチエピン・(5 H)・4・オン・1、1 ージオキサイドX I I が生じ、水素化ナトリウムにより還元されてXの4つのラセミ異性体が生成する。OH基及びベンゾチエピン環の反対側にR 5 を有するX、X a 及びX b の二つの立体異性体は、相間移動触媒(P T C)存在下、塩化メチレン中の40ないし50%の水酸化ナトリウムで反応させて、ベンゾチエピン間の同じ側のR 5 と OH基を有するX、X c 及びX d の他の二つの立体異性体へ変換された。その変換はT HF 中のカリウム t ーブトキシドにより実行される。

[0109]

【表3】

3

MCPBA = m-クロロ過安息香酸 PTC = 相関移動触媒 R¹=ブチル、R²=エチル、R⁵=フェニル、X=H、q=4のとき 6a = Xa 6b = Xb

6c = Xc

6d = Xd

 R^5 がOR、NRR'で、S(O)nR及びR4はヒドロキシである、本発明の化合物は、 R^5 がチオール、アルコールのHであり、エポキシドの塩基存在下での反応により合成される。

[0110]

【表4】

$$R^{7} = \frac{R^{7}}{R^{8}}$$

$$R^{2} = \frac{HOR, \text{ or } HNRR', \text{ or}}{HS(O)_{\eta}R}$$

$$R^{5} = H$$

$$R^{5} = OR, NRR', S(O)_{\eta}R$$

本発明のXc及びXdへの別のルートをスキーム2に示す。2当量のmークロロ過安息香酸により、化合物VIは化合物XIIIへ酸化される。炭素のパラジウム触媒による化合物XIIIの水素化により化合物XIVが生成し、相間移動条件下で、カリウム t ーブトキシドまたは水酸化ナトリウムの何れかにより環化され、Xc及びxDの混合物が生成する。Xc及びXdの分離はhp1cまたは分割結晶化の何れかにより行われる。

[0111]

本発明で利用するチオフェノールXVIII及びVは、スキーム3に従い合成可能でもある。J. Chem. Soc. 2431-2432 (1958)の方法による非極性溶媒中の塩化アリールメチルによるフェノールXVのアルキル化により、オルソ置換フェノールXVIが生じる。フェノールXVIは、J. Org. Chem., 31, 3980 (1966)に記載された方法によりチオカルバメートXVIIにより、チオフェノールXVIII へ変換される。フェノールXVIは、まず第一にジメチルチオカルバモイルクロリド及びトリエチルアミンと反応させて、チオカルバメートXVIIが生じ、200ないし300℃で熱的に転位し、転位生成物は水酸化ナトリウムにより加水分解され、チオフェノールXVIIIが生じる。同様に、チオフェノールVも中間体チオカルバメートXXにより2ーアセチルフェノールXIXから合成可能である。

[0112]

【表5】

スキーム2

スキーム4は、チオフェノールXVIIIから出発するベンゾチエピン-1、1-ジオキサイドXc及びXdへの別の経路を示す。化合物XVIIIはメシレートIVと反応させて、スルフィド-アルデヒドXXIが生成する。2当量のMCPBAによるXXIの酸化によりスルホン-アルデヒドXIVが生じ、カリウムtーブトキシドにより環化され、Xc及びXdの混合物が生じる。カリウムtーブトキシドによるスルフィド-アルデヒドの環化により、ベンゾチエピンXXIIの混合物が生成する。

[0113]

【表 6】

スキーム4

$$(R^{x})_{q}$$

5

本発明のアミン - 及びヒドロキシアミン含有化合物の実施例は、スキーム 5 及びスキーム 6 に示すように合成されうる。 2 ークロロ - 4 - ニトロベンゾフェノンがトリエチルシラン及びトリフルオロメタンスルホン酸により還元され、 2 - クロロ - 4 - ニトロジフェニルメタン 3 2 が生成する。リチウムスルフィドによる 3 2 の反応と、メシレートによるそれに続く生成したスルフィドの反応により、スルフィド - アルデヒド X X I I I の酸化により、スルホン - アルデヒドが生成し、水素化によりヒドロキシアミン X X V へ還元される。 ジ・t - ブチルジカーボネートによりヒドロキシルアミン X X V を保護すると、 N、 O ー ジ・(t ー ブトキシカルボニル) ヒドロキシ

ルアミン誘導体XXVIが生成する。XXVIのカリウム t ーブトキシドによる 環化及び t ーブトキシドカルボニル保護基の脱保護により、ヒドロキシルアミン 誘導体XXVII c 及びXXVII d の混合物が生じる。一級アミンXXXIII c 及びXXXIII d 誘導体は、XXIV又はXXVII c 及びXXVII d のさらなる水 素化により合成可能である。

[0114]

【表7】

6

スキーム6では、水素によるスルホン・アルデヒドXXVの還元と、それに続くに水素及び炭素のパラジウム触媒されたアルデヒドよる生成したアミノ誘導体

の還元的アルキル化は、同じ容器内で実行され、置換アミン誘導体XXVIIIが生成する。カリウム t - ブトキシドによるXXVIIIの環化により、本発明のXXIX c 及び XXIX d の置換アミノ誘導体が生成する。

[0115]

【表8】

スキーム7は、ベンゾチエピンの5の位置のアリール環へ置換基を導入する方法の一つを説明する。水銀トリフレートにより触媒化されるヨウ素による5-フェニル誘導体のヨード化により、ヨード誘導体が生成し、アルコール中でのパラジウム触媒のカルボニル化により、カルボキシレートXXXIIが生成する。生

成した酸のカルボキシレート及び誘導体の酸誘導体への加水分解は、本技術分野では周知である。

[0116]

【表9】

前記の説明に利用した省略は、以下の意味を有する:

THF ー テトラヒドロフラン

PTC - 相間移動触媒

アリコート (aliquart) 336 - 塩化メチルトリカプリリルアンモニウム

MCPBA - mークロロ過安息香酸

セライト - ろ過助剤の珪藻土

DMF - ジメチルホルムアミド

DME - エチレングリコールジメチルエーテル

BOC - tーブトキシカルボニル基

Me - メチル

Et - エチル

Bu - ブチル

EtOAc - 酢酸エチル

Et2O - ジエチルエーテル

CH₂ Cl₂ - 塩化メチレン

MgSO4 - 硫酸マグネシウム

NaOH - 水酸化ナトリウム

CH3 OH - メタノール

HC1 - 塩酸

NaCl - 塩化ナトリウム

NaH - 水素化ナトリウム

LAH - 水素化リチウムアルミニウム

LiOH - 水酸化リチウム

Na2SO3 - 硫酸ナトリウム

NaHCO3 - 重炭酸ナトリウム

DMSO - ジメチルスルホキシド

KOSiMe - カリウムトリメチルシラノレート

PEG - ポリエチレングリコール

MS - 質量分析

HRMS - 光分解能質量分析

ES - 電子スプレイ

NMR - 核磁気共鳴分光学

GC - ガスクロマトグラフィー

MPLC - 中圧液体クロマトグラフィー

HPLC - 高圧液体クロマトグラフィー

RPHPLC - 逆相高圧液体クロマトグラフィー

RT - 室温

hまたはhr - 時間

min - 分

「エナンチオマーリッチ」(e、e)とは、相補的エナンチオマー又は一組のジアステレオマーに対して、一つのエナンチオマー又はジアステレオマーが支配的であることを意味する。エナンチオマーの混合物のエナンチオマーリッチは、他のエナンチオマーの濃度により支配的エナンチオマーの濃度を割り、100を掛けることにより計算され、結果を百分率で表わす。エナンチオマーリッチは、約1%から約100%、好ましくは約10%から約100%、より好ましくは約20%から約100%である。

[0117]

R¹ 及びR² は、C₁ からC₁ のの置換及び未置換のアルキルから選択され、置換基は、アルキルカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシ及びエーテル結合を介したC₁ からC₁ のアルキル窒素含有ヘテロサイクリルから選択される。3の炭素での置換基には、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、-CH₂ C (=O) C₂ H₅、-CH₂ OC₂ H₅ 及び - CH₂ - (4 - ピコリン) がある。エチル、n-プロピル、n-ブチル及びイソブチルが好ましい。本発明の特に好ましい化合物では、置換基R¹ およびR² は同一であり、例えば、n-ブチル/n-ブチルであり、化合物は3の炭素で不斉である。3の炭素での光学異性化を排除すると、回腸胆汁酸運搬阻害剤として利用される化合物の選択、合成、分離及び質の制御を単純化できる。

[0118]

キラルな3の炭素を有し、キラルでない3の炭素を有する双方の化合物では、ベンゾー環での置換基(R×)には、水素、アリール、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、(N)ーヒドロキシーカルボニルアルキルア

ミン、ハロアルキルチオ、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルキルスルホニル 、アミノ、N - アルキルアミノ、N、N - ジアルキルアミノ、(N) – アルコキ シカルバモイル、(N) - アリールカルバモイル、(N) - アラルキロキシカル バモイル、トリアルキルアンモニウム(具体的には、ハライドとともに)、(N) - アミノ、(N)-アルキルアミド、 - N - アルキルアミド、 - N,N-ジア ルキルアミド、(N) - ハロアルキルアミド、(N) - スルホアミド、(N) -アルキルスルホンアミド、(N) - ハロアルキルスルホンアミド、カルボキシア ルキル-アミノ、トリアルキルアンモニウム塩、(N) -カルバミン酸、アルキ ル又はベンジルエステル、Nーアシルアミン、ヒドロキシルアミン、ハロアシル アミン、炭水化物、チオフェン、アルキル置換基の一つ以上にカルボン酸又はヒ ドロキシ置換基を有するトリアルキルアンモニウム塩、置換基にヨンキュウアン モニウム塩を有するアルキレンブリッジ、- [O (CH2) w] x-X、ここで 、xは2から12であり、wは2又は3でありでありXはハロ又は四級アンモニー ウム塩、及び(N) - 窒素含有ヘテロ環で、前記ヘテロ環の窒素は任意に四級化 されている。好適な種では、構成基R×がメチル、エチル、イソプロピル、tー ブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオ、ヨー ド、ブロモ、フルオロ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルチオ、 アミノ、ヒドロキシアミン、Nーメチルアミノ、N、Nージメチルアミノ、N、 N-ジエチルアミノ、(N) -ベンジロキシカルバモイル、トリメチルアンモニ ウム、A-、-NHC (=O) CH3、-NHC (=O) C5H11、-NHC (=O) C₆ H_{1 3}、カルボキシエチルアミノ、(N) −モルホリニル、(N) ーアゼチジニル、(N)-N-メチルアゼチジニウムA-、(N) - ピロリジニ ル、ピローリル、(N)-N-メチルピリジニウムA-、(N)-N-メチルモ ルホリニウムA-及びN、N'ーメチルピペラジニル、(N) - ブロモメチルア ミド、(N) - Nーヘキシルアミノ、チオフェン、 - N+ (CH3) 2 CO2 H I-、-NCH3 CH2 CO2 H、- (N) -N' -ジメチルピペラジニウム I-、(N) - t - ブトキシカルバモイル、(N) - メチルスルホンアミド、(N) N'ーメチルピロリジニウム、及び-(OCH2CH2) 3 I-であり、ここで A-は薬学的に許容な塩である。ベンゾ環は6、7又は8の位置でモノ置換され

、7及び8の位置で二置換される。また、6、7、8 — トリアルコキシ化合物、例えば6、7、8 — メトキシ化合物を含む。種々の置換基も、ベンゾ環の6、7、8 及び/または9 の位置に存在することが好ましく、例えば、グアニジニル、シクロアルキル、炭水化物(例えば、5 又は6 炭素のモノサッカライド)、ペプチド、及びポリ(オキシアルキレン)結合を介して環と結合した四級アンモニウム塩、例えば、- (OCH $_2$ CH $_2$) x — N-R $_1$ 3 R $_1$ 4 R $_1$ 5 A $_2$ で、x が x から x 1 0 である、がある。

[0119]

本発明のさらなる化合物では、R5及びR6は、水素、及び置換又は未置換の アリールの炭素のある環、チオフェン、ピリジン、ピロール、チアゾール、イミ ダゾール、ピラゾール、ピリミジン、モルホリン、N-アルキルピリジニウム、 N-アルキルピペラジニウム、N-アルキルモルホリニウム、または置換基がハ ロ、ヒドロキシ、トリハロアルキル、アルコキシ、アミノ、Nーアルキルアミノ 、N、N-ジアルキルアミノ、四級アンモニウム塩、置換された四級アンモニウ ム塩を有するC1からC4アルキレン結合、アルコキシアkルボニル、アリーロ キシカルボニル、アルキルカルボニロキシ及びアリールカルボニロキシ、(O、 O) - ジオキシアルキレン、- [O (CH2) w] x X で、 x は 2 から 1 2 であ り、wは2又は3であり、Xはハロ、四級アンモニウム塩、チオフェン、ピリジ ン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール又はフランを有する、も のから選択されたフラン、から独立に選択される。R5又はR6のアリール基は 、フェニル、フェニレン又はベンゼントリイル、つまり、未置換、モノ置換又は ジ置換であるものが好ましい。R5 又はR6 のアリール環の置換基を構成する種 の中では、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 トリメチルアンモニウム(好ましくはヨウ素又は塩素のカウンターイオンととも に)、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、プロパ ノイル、(N)-ヘキシルジメチルアンモニウム、トリ(オキシエチレン)ヨー ドおよびテトラ (オキシエチレン) トリメチルーアンモニウムヨードであり、そ れぞれパラ位、メタ位又はアリール環の双方で置換される。フェニレン、ベンゼ ントリイル又は他の芳香族環の存在する他の置換基には、3、4-ジオキシメチ

レン(5 員環)及び3、4 -ジオキシエチレン(6 員環)がある。所望の回腸胆 汁酸運搬阻害性質を有する、又は有することが証明された化合物では、R5又は R6がフェニル、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、p-ヒドロキ シフェニル、mーヒドロキシフェニル、pーメトキシフェニル、mーメトキシフ エニル、p-N、N-ジメチルアミノフェニル、m-N、N-ジメチルアミノフ ェニル、 $I^-p-(CH_3)_3-N^+-フェニル、<math>I^-m-(CH_3)_3-N^+-フ$ $\pm = \mu$, $I^-m - (CH_3)_3 - N^+ - CH_2 CH_2 - (OCH_2 CH_2)_2 - O$ -フェニル、 $I^-p-(CH_3)_3-N^+-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_2$ -O-フェニル、I-m-(N、N-ジメチルピペラジニウム)-(N')-CH 2 (OCH2CH2) 2-O-フェニル、3-メトキシ-4-フルオロフェニル 、チエニルー2-イル、5-クロロチエニルー2-イル、3、4-ジフルオロフ ェニル、I‐p - (N、N - ジメチルピペラジニウム) - (N') - C H 2 - (OCH_2CH_2) $_2-O$ - $_2$ - $_2$ - $_3$ - $_3$ - $_3$ - $_4$ - 4-ピリジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、N-メチル-4-ピリジニ ウム、I-N-メチル-3-ピリジニウム、3、4-ジオキシメチレンフェニル 、3、4-ジオキシエチレンフェニル、及び p -メトキシカルボニルフェニルか ら選択された化合物である。好ましい化合物には、表1に掲載したR×置換基と 組合せた前記の好ましいR5置換基と3ーエチルー3ーブチル及び3ーブチルー 3 −ブチル化合物がある。R5及びR6の双方ではないが一つは水素であること が特に好ましい。

[0120]

 R^4 及び R^6 が水素であり、 R^3 及び R^5 が水素ではなく、 R^3 及び R^5 が分子の平面に対して同じ方向に配向している、つまり、 α 又は β 配置の双方であることが特に好ましい。 R^2 がブチルであり、 R^1 がエチルであり、 R^1 は R^3 及び R^5 と同様に、分子の平面に対して同様な配向を有していることがさらに好ましい。

[0121]

表 1 Aに記載されているものは、 R^{1}/R^{2} 、 R^{5}/R^{6} 及び R^{\times} の例示種である。

[0122]

【表10】

表 1A: 別のR基

$$(R^{x})q \xrightarrow{\text{117} \atop \text{117} \atop \text{5}} R^{5} R^{6}$$

R-, R ¹	R),R	R ⁵	(R ^z) q
ニチル	но-	Ph-	7-メチル
•	H-	p-F-Ph-	7-エチル
-プロピル		m-F-Ph- p-CH ₁ O-Ph-	7-イソ-プロピル
-ブチル		p-CH ₁ O-Ph-	7-t-ブチル
-03.75.0		m-CH ₃ O-Ph-	7-0H
ペンチル		p-(CH ₃) ₂ N-Ph-	7-0CH ₃
〜 キシル		m-(CH ₁) ₂ N-Ph-	7-0(イソ-プロピル)
′ソ-プロピル		1', p-(CH ₃) ₁ -N'-Ph-	7-5CH; 7-50CH;
			7-50_R3 7-502CH3
'ソ-ブチル		I', m-(CH ₃) ₁ -NPh-	7-5CH ₂ CH ₃
ソ-ペンチル		1', p-(CH ₃) ₁ -N'-CH ₂ CH ₂ -	7-NH ₂
H2C (=0) C2H5		(OCH2CH2) 2-0-Ph-	7-NHOH
H ₂ OC ₂ H ₅		I^{-} , $m - (CH_1)_1 - N^{-} - CH_2 - CH_$	7-NHCH ₃
H2CH (OH) C2H4		(OCH2CH2)2-O-Ph-	7-N (CH ₁) 2
H ₂ O-(4-picoline)		I', p-(N,N-	7-N*(CH ₃) ₃ , I*
TU30- (4- \$2002-110)		ジメチルピペラジンハー	7-NHC (=0) CH ₃
		$(N') - CH_2 - (OCH_2CH_2)_2 - O$	7-N(CH ₂ CH ₃) ₂
		₽ Ь -	7-NMeCH ₂ CO ₂ H
		I', m-(N,N-	
		ジメチルピペラジン)・ (パ)・CH2・(OCH2CH2)2-0-	7-N" (Me) 2CH2CO2H, I"
		Ph-	7-(N)-モルホリン
		m-F, p-CH ₃ O-Ph-	7-(N)-アゼチジン
		3,4,ジオキシメチレン-Ph m-CH ₂ O-, p-P-Ph・	7-(N)-N-1+N7セチン。=ウム
		4- ピリジン	7-(N)-ピロリジン
		N- メテル -4-t'リシ'ニウム . I'	7-(N)-N-メチルピ ロリシ ニウム・ エ
		3-ピリジン	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
		N- メチル -3 - と リシ ニウム , I	7-(N)-N-メチルモルホリニウム . エ
		2-ピリジン	7-(N)-N'メチルヒ'へ'ラシ'ン
		p-CH,Ó,C-Ph-	7-(N)-N'-
		f <u>z=</u> // -2-y=	シェノチルピッペ ラジ ニウム・
		5-Cl- fi=n -2-yl	7-NH-CBZ
			7-NHC (0) C5H31
			7-NHC (0) CH2Br
			7-NH-C(NH)NH ₂
			7-(2)- チオフェン

統葉

[0123]

【表11】

```
8-メチル
                    8-エチル
                      8-イソ・プロピル
                    8-t-ブチル
8-OH
8-OCH<sub>1</sub>
                    8-0 (イソ-プロピル)
8-SCH;
                    8-SOCH
                    8-SO2CH3
                    8-SCH2CH3
                    8-NH<sub>2</sub>
                    8 - NHOH
                    8-NHCH3
                    8-N(CH3)2
                   8-NHC(=0)CH<sub>3</sub>
                   8-N(CH2CH3)2
8-NMeCH2CO2H
                    8-N-(Me) 2CH2CO2H, I'
                    8-(N)-モルホリン
- 8-(N)-アゼチジン
                    8-(N)-N-xfx72fy"=94
                   8-(N)-ピロリジン
8-(N)-N-メチルピロリジニウム、『*
                     8-(ハ)-ハーメチルモルポリニウム . エー
                 8 - (N) -N' - $$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\tint{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\exititt{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\exititt{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\text{$\
                   8-NH-CBZ
8-NHC(0)C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>
                    B-NHC (O) CH2BF
                   8-NH-C(NH) NH<sub>2</sub>
9-(2) - チオフェン
```

続葉

[0124]

【表12】

```
9-メチル
9-エチル
9-イソ-プロピル
9-t-ブチル
9-0CH3
9-0 (イソ-プロピル)
9-3CH<sub>1</sub>
9-50043
9-50-CH1
9-5CH2CH3
9-NH<sub>2</sub>
9-NHOH
9-NHCH3
9-N(CH3)2
9-N"(CH3)3, I"
9-NHC(=0) CH3
9-N(CH2CH3)2
9-NMeCH2CO2H
9-N" (Me) 2CH2CO2H, I"
9-(N)-モルホリン
9-(N)-アゼチジン
9-(N)-N-メチルアセチジニウム
9-(N)-ピロリジン
9-(N)-N-メチルと ロリン ニウム. I*
9-(N)-N->fn=h=9=94, I'
9-(N)-N'->fnt ^j>'\
9-(N)-N'-
               シーメチルヒ・ヘ・ラシ・ニウム・
9-NH-CBZ
9-NHC (O) C5H11
9-NHC (0) CH2Br
9-NH-C(NH)NH2
9-(2) - ft7x2
7-0CH<sub>3</sub>, 8-0CH<sub>3</sub>
7-SCH<sub>3</sub>, 8-0CH<sub>3</sub>
7-SCH<sub>3</sub>, 8-SCH<sub>3</sub>
6-OCH<sub>3</sub>, 7-OCH<sub>3</sub>, 8-OCH<sub>3</sub>
```

本発明のさらに好ましい化合物は、機能結合を介してコア部分に共有結合した 前記の二つ以上の薬学的に活性なベンゾチエピン構造を有するコア構造を有する 。かかる活性ベンゾチエピン構造は、

[0125]

【化61】

又は

$$(R^{x})_{q}$$
 $(O)_{n}$
 R^{7}
 R^{8}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{6}
 R^{55}
 R^{4}
 R^{3}

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X、q及び n は前記に記載されており、R 5 5 は共有結合又はアリーレンである構造を含む ことが好ましい。

[0126]

コア部分は、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドを有し、アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、アルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルカンジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドは、O、NR7、NR7R8、S、SO、SO2、S+R7R8、PR7、P+R7R8、フェニレン、ヘテロサイクル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、又はアリールにより置換された一つ以上の炭素を任意に有し、

アルカンジイル、アルケンジイル、アルキンジイル、ポリアルカンジイル、ア

ルコキシジイル、ポリエーテルジイル、ポリアルコキシジイル、炭水化物、アミノ酸及びペプチド、ポリペプチドは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR13、NR13R14、SR13、S(O)R13、SO2R13、SO3R13、NR13OR14、NR13NR14R15、NO2、CO2R13、CN、OM、SO2OM、SO2NR13R14、C(O)NR13R14、C(O)OM、COR13、P(O)R13R14、P+R13R14R15A-、P(OR13)OR14A-、S+R13R14A-及びN+R9R11R12A-からなる群から独立に選択された一つ以上の置換基で置換され、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル及びヘテロサイクルは、 OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、S (O) R^7 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、C N, オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクル、アリールアルキル、四級ヘテロサイクル、四級ヘテロアリール、P (O) R^7R^8 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 及びP (O) (OR^7) OR^8 からなる群から選択された一つ以上の置換基でさらに置換され、

[0127]

典型的なコア部分には、

[0128]

【化62】

$$R^{26}$$
 R^{27}
 R^{27}

$$\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

10

ここで、 R^{25} はC及びNからなる群から選択され、 R^{26} 及び R^{27} は、

[0129]

【化63】

からなる群から独立に選択され、

ここで、R²⁶、R²⁹、R³⁰及びR³¹は、アルキル、アルケニル、アルキルアリール、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立に選択され、

A-は薬学的に許容なアニオンであり、kは1から10である。

[0130]

式DIVの化合物では、式DII及び式DIIIのR 20 、R 21 、R 22 と、式DIIIのR 23 は、6-、7-、8-又は9-の位置の何れかでR 19 と結合している。式DIVAの化合物では、R 25 はそのメタ位又はパラ位でR 19 と結合したフェニレン部を有することが好ましい。

[0131]

別の実施態様では、式DII及び式DIIIにて、本願で開示するコア部骨格、R¹⁹は、4つ以上のペンダントな活性ベンゾチエピンユニット、つまり、コア部骨格内の多くの官能基を介して、前記したR²⁰、R²¹、R²²及びR²³で置換されている。コア部骨格ユニット、R¹⁹は、単一のコア部ユニット、その多量体、及び本願で開示するさまざなまコア部ユニットの多量体の混合物を、単独または組合せて有する。個々のコア部骨格ユニットの数は、約1から約100まで、好ましくは約1から約50まで、より好ましくは約1から約25まで

の範囲である。単一コア部骨格ユニット内の同様な、若しくはさまざまなペンダント活性ベングチエピンユニットと付く点の数は、約1から約100、好ましくは約1から約80、さらに好ましくは約1から約25の範囲である。付くかかる点には、C、S、O、N又はPへの結合があり、R19の定義により包含される何れかの基に含まれる。

[0132]

 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 及び/又は R^{23} を有する、より好ましいベンゾチエピン部は、式 I で概観した好適な構造に従う。各ベンゾチエピン部の3の炭素はキラルではなく、置換基 R^{1} 、 R^{2} 、 R^{3} 、 R^{4} 、 R^{5} および R^{*} は、好適な基および前記した置換基の組合せから選択されうる。コア構造は、例えば、ポリ(オキシオキシアルキレン)又はオリゴ(オキシアルキレン)、特にポリーまたはオリゴー(オキシアルキレン)またはポリー又はオリゴ(オキシプロピレン)を有する。

[0133]

投薬、調合及び投与の経路

本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤である化合物は、何れかの方法、好ましくは経口投与により高脂血症及びその状態の予防又は治療のために投与され、上記化合物が、例えばヒトのような哺乳類の体である回腸の作用部位と接触する。

[0134]

前記した状態の予防若しくは治療には、本発明の化合物自体が利用され得る。

薬学的に許容な塩は、親化合物に対する水溶液への溶解性が大きいため、医学応用には特に適する。かかる塩は、薬学的に許容なアニオン又はカチオンを明白に有する。可能ならば、本発明の化合物の適切な薬学的に許容な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルフィン酸、硫酸のような無機酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコーリ酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、マリン酸、メタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸及びトリフルオル酢酸のような有機酸から誘導されるものがある。クロリド塩は医療用には特に好ましい。好適な薬学的に許容な塩基の塩には、アンモニウ

ム塩、ナトリウム及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、マグネシウム及びカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩がある。

[0135]

本発明のA-で定義されるアニオンは、もちろん、薬学的に許容であり、また前記リストから選択されるが必要である。

[0136]

本発明の化合物は、薬学組成物の形での許容なキャリアとともに提供される。 もちろん、そのキャリアは組成物の他の成分と相溶性があるという意味で許容されなければならないし、レシピエントに対して有害であってはならない。キャリアは固体又は液体または素の双方であり、例えば、活性化合物を 0.05 重量%から 95 重量%含有する錠剤の単位投与組成物として配合されることが好ましい。本発明の他の化合物を含み、薬理学的に活性な物質をも存在させることができる。本発明の薬学組成物は、成分を混合させることから本質的になる薬学の周知な技術の何れかにより調製される。

[0137]

上記化合物は個人の治療用化合物として、または治療用化合物の組合せとして、 、薬剤とともに利用可能である従来の手段により投与され得る。

[0138]

所望の生物学的硬化を達成させるのに必要な化合物の量は、もちろん、選択した特定化合物、その使用目的、投与モード、レシピエントの臨床状態のような多くの要因に左右される。

[0139]

一般には、毎日の投与は薬0.3から約100mg/kg体重/日、好ましくは約1mgから約50mg/kg体重/日、より好ましくは約3から約10mg/kg体重/日の範囲である。全体の1日の投与は、一回投与で、比例按分した多数回のサブ投与(subdose)で、患者へ投与され得る。サブ投与は1日に2から6回で投与される。投与は有効から所望の結果が得るように、保持されたリリースにて行われる。

[0140]

錠剤またはカプセルのような経口投与可能な単位投与配合には、例えば、約0.1から約100mgのベンゾチエピン化合物を、好ましくは約10かた約50mgの化合物を含有する。薬学的に許容な塩の場合には、前記した体重は、塩から誘導されたベンゾチエピンイオンの重量をいう。

[0141]

本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤の経口デリバリーには、本技術分野で周知である配合を含み、薬の長期で維持されたデリバリーを、多くに作用機序により腸管へもたらす。上記には、以下に限定されないが、小さな腸でのpHの変化に応じて、投薬形態からのpH感度放出、配合の物理的性質に基づく胃での保持、腸環の粘膜への投薬形態のバイオ付着、または投薬形態からの活性着座胃の酵素放出を含む。目的の効果は、投薬形態の操作により、活性薬剤分子は作用部位(回腸)へ運搬される期間以上長くすることである。よって、胃腸に塗布した及び胃腸に塗布した放出制御配合は、本発明の範囲内である。適正な胃腸への塗布には、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルエステルのアニオン性ポリマーが利用される。

[0142]

静脈投与の際、例えば、投与量は約0.1、g/kg体重から約1.0mg/kg体重、好ましくは約0.25mg/kg体重から約0.75mg/kg体重、より好ましくは役0.4mg/kg体重から約0.6mg/kg体重の範囲である。この投与量は1分当たり約10ng/kg体重から約100ng/kg体重の注入として従来から投与される。本目的に適する注入液体は、例えば、1リッタ当たり約0.1ngから約10mgを含有する。単位投与には、例えば、本発明の化合物の約1mgから約10mgを含有する。よって、注射用のアンプルには、例えば、約1mgから約100mgの量を含有する。

[0143]

本発明による薬学組成物には、経口、直腸、局所、頬(例えば、舌下)及び非 経口(例えば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内)投与に適する組成物である。も っとも、一定の場合の最も適する投与ルートは、治療すべき状態の性質及び深刻 度、被利用特定化合物の性質に左右される。多くの場合には、投与の好適な経路 は経口である。

[0144]

経口投与に適する薬学組成物は、カプセル、カシェ、ロゼンジ又は錠剤のゆおな個々の単位で存在し、それぞれは本発明の少なくとも一つの化合物を、パウダーまたは粒子で、水溶性または非水溶性液体の溶液または懸濁液、又は水中油滴型エマルジョンまたは油中水滴型エマルジョンで、所定の量を含有する。示したように、かかる組成物は、活性化合物とキャリア(一つ以上の付属成分を構成する)とを混合させる工程を含む、薬学の適正な方法により調製される。一般には、組成物は、活性化合物と液体又は微細に分割させた固体キャリアとを一様で密接に混合させることにより調製され、必要ならば、生成物を形付ける。例えば、錠剤は、任意には一つ以上の副成分とともに、パウダー若しくは粒子の化合物を圧縮または成形させることにより調製される。圧縮された錠剤は適正な期間により圧縮され、その化合物は、任意にバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤及び/又は表面活性/分散剤と混合されるパウダーまたは粒子のような自由流体の形態である。成形錠剤は、適正な機械で、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物を成形することにより製造される。

[0145]

類(舌下)投与に適する薬学組成物は、通常、スクロースである有利な基剤中での本発明の化合物と、アラビアゴム又はトラガカントとを含むロゼンジと、ゼラチンのような不活性な基剤中の化合物と、クリセリン又はスクロース及びアカシアゴムとを含む香錠とがある。

[0146]

非経口投与に適する薬学組成物には、従来から、本発明の化合物の無菌水溶性 調製を含む。上記調製は、静脈から投与されることが好ましい。もっとも、投与 は皮下、筋肉内または皮内注射にとっても実行される。かかる調製は、従来から の化合物と水を混合させ、生じた水溶液を無菌にし、血液と等張性にすることに より調製される。本発明による注射可能な組成物は、本願で開示する化合物の0 . 1から5重量/重量%を、通常含有する。

[0147]

直腸投与の呈する薬学組成物は、単位投与坐薬として提供されることが好ましい。本坐薬は、例えば、ココアバターのような一つ以上の従来の固体キャリアと、本発明の化合物を混合させ、生じた混合物を形付けることにより調製される。

[0148]

皮膚への局所適用に適する薬学組成物は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲる、スプレイ、アエロジル又はオイルの形態をとることが好ましい。利用可能であるキャリアには、バセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール類及び上記の二つ以上の組合せがある。活性化合物は、通常、組成物の0.1から15重量/重量%、例えば、0.5から2%の濃度で存在する。

[0149]

トランスダーマル(trnasdermal)投与も可能である。

[0150]

トランスダーマル投与に適する薬学組成物は、長期間レシピエントの表皮と緊密に接触したままである個々のパッチとして存在し得る。かかるパッチは、任意に緩衝化、水溶液で、接着剤に溶解及び/または分散させた、又はポリマー中に分散させた、本発明の化合物を含有することが好ましい。活性化合物の適正な濃度は、約1%から35%、好ましくは約3%から15%である。一つの特定の可能性として、化合物は、例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に開示された、電子運搬又はイオン電気泳動により、パッチから運搬され得る。

[0151]

何れにしろ、キャリア材料と組合せて、被投与単一の投薬形態を形成する活性 成分の量は、治療すべき宿主及び投与の特定のモードに依存して変化する。

[0152]

前記したカプセル、錠剤、ピル、粉末及び粒子を含む経口投与の固体投薬形態は、スクロース、ラクトースまたはスターチのような不活性希釈剤と混合させた本発明の一つ以上の化合物を含む。また、かかる投薬形態は通常の使用では、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤

滑剤をも含む。カプセル、錠剤及びピルの場合では、さらに、投薬形態には緩衝剤も含む。錠剤及びピルはさらに腸溶性被膜で調製される。

[0153]

経口投与の液体投薬形態には、水のような本技術分野では通常の不活性希釈剤を含有する薬学的に許容なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリクシルがある。また、かかる組成物は湿潤剤のようなアジュバント、乳化剤及び懸濁剤及び甘味料、着香剤及び香剤をも含む。

[0154]

例えば、無菌の注射可能な水溶液又は油性懸濁液の注射可能な配合では、適正な分散剤またはセッティング剤、及び懸濁剤を利用して公知の技術から調合される。無菌の注射可能な配合は、例えば、1、3ーブタンジオール中の溶液のように、非毒性非経口的に許容な希釈剤又は溶媒中での無菌の注射可能な溶液又は懸濁液である。利用される許容なビヒクル及び溶媒は、水、リンガー溶液及び等張性の塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の定形オイルは、溶媒又は懸濁媒体として、従来から利用されている。本目的のため、合成のモノ又はジグリセリドを含む、ブランドの定形オイルが利用される。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能な配合に利用できることが判明した。

[0155]

薬学的に許容なキャリアには前記全てのもの等が包含される。

[0156]

治療養生法

例えば、アテローム効果のような病気の要素としての高脂血症を有する病気状態を予防し、その病気状態から救済し、又は改善させる投約養生法として、本発明の化合物及び/または組成物で、非常に高いコレステロール血漿または血液レベルを予防し又は治療することは、さまざま要因により選択される。上記要因の中には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事及び医療状態があり、病気の深刻度、投与経路、活性、効能のような薬理学的考慮、及び利用する特定の化合物の毒性プロファイルも含まれ、ドラックデリバリーシステムを利用するか否か、化合物を薬の組合せの一部として投与するか否かをも含まれる。よって、実際に

利用される投薬養生法は、幅広く変化し、したがって、前記した好適な投薬養生法から逸脱するかもしれない。

[0157]

高脂血症を患っている患者の初期の治療は、前記した投薬で開始する。治療は、通常、高脂血症が制御され、排除されるまで、数週間から数ヶ月又は数年の期間、必要とされる間継続される。本願で開示した化合物または組成物で治療を受診中の患者は、例えば、本技術分野では周知な方法により、血清コレステロールレベルを測定して監視し、治療の有効性を求める。かかるデータの連続した解析により、治療期間中の治療養生法の変更が可能となり、本発明の化合物の最適な有効量が投与され、治療期間中も求めること可能となる。このようにして、治療養生法/投与スケジュールが、治療中に合理的に変更され、満足な効能を示す本発明の回腸胆汁酸運搬阻害剤の最低量が投与され、高脂血症状態をうまく治療するのに必要である限り、投与が継続される。

[0158]

以下の非制限例は、本発明のさまざなま態様を例示する働きがある。

[0159]

合成方法の実施例

合成 1

2-エチル-2- (メシロキシメチル) ヘキサナル (1)

[0160]

【化64】

12.6g(0.11モル)の塩化メタンスルホニル及び10.3g(0.1

3モル)のトリエチルアミンの冷却溶液(10°C)に、15.8gの2-エチル-2-(ヒドロキシメチル)へキサナールを一滴ずつ加え、反応温度を30°C以下に維持しながら、Chem.Ber.98、728~734頁(<math>1965年)に記載された方法に従って合成した。室温にて18時間、反応混合物を撹拌し、希塩酸で反応を止め、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出物をMgSO4上で乾燥し、減圧して濃縮し、24.4gの茶色のオイルを得た。

[0161]

合成 2

2- ((2-ベンゾイルフェニルチオ)メチル)-2-エチルヘキサナル(2)

[0162]

【化65】

WO第93/16055号に記載された方法に従って調製した31g(0.144モル)の2-メルカプトベンゾフェノン、24.4g(0.1モル)の2-エチル-2-(メシロキシメチル)-ヘキサナル(1)、14.8g(0.146モル)のトリエチルアミン及び80mLの2-メトキシエチルエーテルの混合物を還流にて24時間維持した。反応混合物を3NのHC1中に注ぎ、300mLの塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を300mLの10%NaOHで洗浄し、MgSO4上で乾燥し、減圧して濃縮し、2-メトキシエチルエーテルを除いた。残留物をHPLC(10%EtOAc-ヘキサン)で精製し、オイルとしての20.5g(58%)の2を得た。

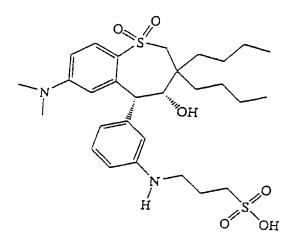
[0163]

【表13】

スキーム 6

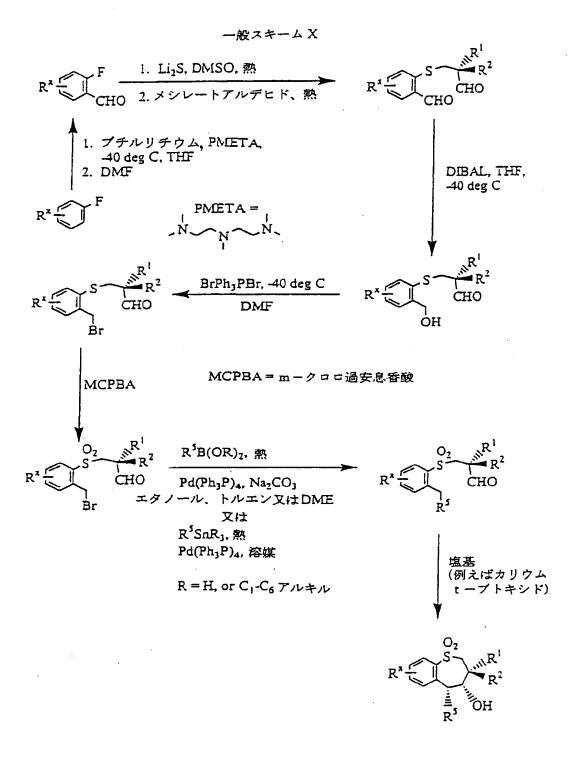
[0164]

【化66】



[0165]

【表14】



一般スキームX:硫化リチウム又は極性溶媒(例えばDMF、DMA、DMS Oなど)中のその他の求核スルフィドで適切に置換された2-フルオロベンゾアルデヒド、その後のジアルキルメシレートアルデヒド(x)の添加によって、ジ

アルキルベンゼンジアルデヒドY、低温でのジアルデヒドのDIBAL還元で得られたベンジルアルコールモノアルデヒドZが提供された。ベンジルアルコールからベンジルブロミドへの変換、それに続く硫化物からスルホンへの酸化によって鍵となる中間生成物Wを生じた。

[0166]

本発明の化合物は、以下のスキームXI及びXIIで示すように、試薬として環状硫酸塩(XL、以下)を用いても合成することができる。以下の実施例では試薬として環状硫酸塩を用いた方法を記載する。

[0167]

【表15】

スキームX I はベンゾチエピン-1, 1 - ジオキシド、特に、チオフェノール X V I I I A から出発する 3, 3 - ジアルキル類似体への更にもう 1 つの経路を説明する。

[0168]

チオフェノールXVIIIAは環状硫酸塩XLと反応することができ、アルコールXLIを生じさせ、それは酸化されてアルデヒドXLIIとなる。アルデヒドXLII自体はさらに酸化されることが可能で、スルホンXLIIIを生じ、それは環化されてベンゾチエピンXLIVaとXLIVbの立体異性体混合物を生じることができる。

[0169]

チオフェノールXVIIIAは既に議論したスキーム3に従って合成することができ、以下の式を有する。

[0170]

【化67】

式中 R^5 、 $R \times Q$ び q は式 I の化合物について既に定義したとおりである。環状 硫酸塩X L は当該技術で既知の合成方法に従って合成することができ、以下の式 を有する。

[0171]

【化68】

式中R1及びR2は式Iの化合物について定義したとおりである。好ましくは、

 R^1 及び R^2 はアルキル基であり、更に好ましくは、それらは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n ーブチル、イソブチル、セクブチル、t - ブチル及びペンチルから成る群から選択され、一層更に好ましくは、 R^1 及び R^2 はn ーブチル基である。

[0172]

スキームXIの工程では、チオフェノールXVIIIAは最初に環状硫酸塩X Lと反応する。この反応は好ましくは、メトキシエチルエーテルのような非プロトン性溶媒中で行われる。温度や時間のような反応条件は狭義には重大なことではないが、反応は好ましくはおよそ室温にておよそ2時間で進行する。反応は好ましくは、好ましい環状硫酸塩がやや超過した量で出発物質とのおよその化学量論的比率を採用する。存在するチオフェノールXVIIIAの当量に対して約1.01~1.3当量の環状硫酸塩を使用することによって反応時間及び収率を改善することができる。更に好ましくは、この比率は存在するチオフェノールXVIIIAの当量に対して約1.1当量の環状硫酸塩である。

[0173]

発明の工程では、チオフェノールは引抜剤でも処理する。環状硫酸塩XLを加える前、加えると同時に、又は加えた後に、チオフェノールXVIIIAを含有する溶媒に引き抜き剤を加えることができる。特定の理論に当てはめなければ、引抜剤は、チオフェノールXVIIIAのベンゼン環に結合しているメルカプタン基から水素原子を除くと考えられている。生じたチオフェノールのイオウ陰イオンは、次いで、環状硫酸塩XLと反応して硫酸塩環を開環する。チオフェノールのイオウ陰イオンは次に開環した硫酸塩の末端炭素原子に結合する。開環した硫酸塩の結合していない末端部における末端基は硫酸基である。

[0174]

引抜剤は一般に約10より高いpHを有する塩基である。好ましくは、塩基は、水素化ナトリウム、水素化リチウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物であり;更に好ましくは塩基は水素化ナトリウムである。チオフェノールXVIIIAに対してやや超過した量の引抜剤が好ましい。存在するチオフェノールXVIIIAの各当量に対して約1.0~約1.1当量の引き抜き剤を使

用することによって反応時間及び収率を改善する。更に好ましくは、この比率は存在するチオフェノールXVIIIAの各当量に対して約1.1当量の引抜剤である。

[0175]

チオフェノールXVIIIAと環状硫酸塩XLの反応における中間生成物の硫酸基を、次いで、好ましくは加水分解によって除き、アルコールXLIを得る。 好適な加水分解剤には、無機酸、特に塩酸及び硫酸が挙げられる。

[0176]

チオフェノールXVIIIA、環状硫酸塩XL、引き抜き剤及び加水分解剤を含む数種の反応は、生成した中間生成物のいかなるものを単離する必要はなく、その場で行うことができる。

[0177]

次いで従来の方法(例えば、水性メチルサリシレートによる抽出)によってアルコールXLIを単離し、標準的な酸化剤を用いてアルデヒドXLIIに酸化する。好ましくは、酸化剤は無水硫酸又はクロロクロム酸ピリジニウムであり、更に好ましくはそれはクロロクロム酸ピリジニウムである。

[0178]

塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中にて反応を行う。

[0179]

次いで、従来の方法によってアルデヒドXLIIを単離し、標準的な酸化剤を 用いて更にスルホンーアルデヒドXLIIIに酸化する。好ましくは、酸化剤は メタクロロ過安息香酸である。

[0180]

同様に従来の方法によってスルホンーアルデヒドXLIIIを単離し、環化して立体異性体ベンゾチエピンXLIVa及びXLIVbを形成する。環化剤は好ましくは約8から約9のpHを有する塩基である。更に好ましくは塩基はアルコキシド塩基であり、一層更に好ましくは塩基は第三級ブトキシドカリウムである

[0181]

スキームXIの2つの酸化工程は全体の反応に害を与えることなく入れ替えることができる。最初にアルコールXLIを酸化してスルホンーアルコールを生じ、次いでそれを酸化してスルホンーアルデヒドを生じる。

[0182]

【表16】

スキーム XII

$$R^{e}$$
 R^{h}
 R^{h

スキームXIIはベンゾチエピンー1,1ージオキシド、特に、ハロベンゼンLから出発する3,3ージアルキル類似体への更にもう1つの経路を説明する。ハロベンゼンLは、上で開示した環状硫酸塩と反応することができ、アルコールLIを生じ、それは酸化されてスルホンーアルコールLIIとなることができる。スルホンーアルコールLII自体は更に酸化されてスルホンーアルデヒドLIIになることができ、それは環化されてベンゾチエピンLIVa及びLIVbの立体異性体混合物となることができる。

[0183]

ハロベンゼンL (市販されている、又は市販されているハロベンゼンから当業者が合成することができる) は、以下の式を有する:

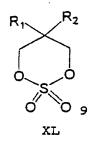
[0184]

【化69】

式中、 R^5 、 R^* 及びq は式 I の化合物に対し既に定義したとおりであり; R^h は塩素、臭素、フッ素又はヨウ素のようなハロゲンであり; R^e はハロベンゼンのオルソ又はパラ位における電子離脱基であり、好ましくはp-=h 中基又はo ーニトロ基である。環状硫酸塩X L はスキームX I で示したように調製することができ、以下の式を有する:

[0185]

【化70】



式中 R^1 及び R^2 は式 I の化合物について既に定義したとおりである。好ましくは、 R^1 及び R^2 はアルキル基であり、更に好ましくは、それらは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三 級ブチル及びペンチルから成る群から選択され、一層更に好ましくは、 R^1 及び R^2 はn-ブチル基である。

[0186]

スキームXIIの工程では、ハロベンゼンLは最初に環状硫酸塩XLと反応する。この反応は、好ましくはジメチルホルムアミド又はN, Nージメチルアセトアミドのような非プロトン性溶媒中で行い、更に好ましくはジメチルホルムアミド中で行う。温度や時間のような反応条件は狭義には重大なことではないが、反応は好ましくは約70℃から約90℃の間にて約8~12時間進行してもよい。更に好ましくは反応温度を約80℃に維持する。反応は、好ましくは、好ましい環状硫酸塩がやや超過した量で出発物質とのおよその化学量論的比率を採用する。存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.1~1.3当量の環状硫酸塩XLを使用することによって反応時間及び収率を改善する。更に好ましくは、この比率は存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.1当量の環状硫酸塩XLである。

[0187]

発明の方法では、ハロベンゼンしは引抜剤でも処理する。環状硫酸塩XLを加える前、加えると同時に、又は加えた後に、ハロベンゼンしを含有する溶媒に引

抜剤を加えることができる。特定の理論に当てはめなければ、引抜剤は、ハロベンゼンLのベンゼン環に結合しているハロゲン原子を除き、その原子を 2 価のイオウ原子と置き換えると考えられている。生じたイオウ陰イオンは環状硫酸塩 X Lと反応し、硫酸塩環を開環する。ハロベンゼンのイオウ陰イオンは次いで、開環硫酸塩の末端炭素原子と結合する。開環硫酸塩の結合していない末端における末端基は硫酸基である。引抜剤は一般にジアルキル金属水素化物であり、好ましくは水素化ジリチウムである。ハロベンゼンLに対してやや超過した量の引抜剤が好ましい。存在するハロベンゼンLの各当量に対して1.01~1.3当量の引抜剤を用いることによって反応時間と収率を改善する。更に好ましくは、この比率は、存在するハロベンゼンLの各当量に対して約1.05当量の引き抜き剤である。

[0188]

チオフェノールXVIIIAと環状硫酸塩XLの反応における生成物の硫酸基を、次いで、好ましくは加水分解によって除き、エステルとアルコールLIの混合物を得る。好適な加水分解剤には、無機酸、特に塩酸及び硫酸が挙げられる。 次いで、アルカリ金属水素化物、好ましくは水素化ナトリウムで処理することによりエステルをアルコールLIに変換する。

[0189]

ハロベンゼンL、環状硫酸塩XL、引抜剤及び加水分解剤を含む数種の反応は、生成した中間生成物のいかなるものを単離する必要はなく、その場で行うことができる。

[0190]

次いで従来の方法(例えば、水性メチルサリシレートによる抽出)によってアルコールLIを単離し、標準的な酸化剤を用いてスルホンーアルコールLIIに酸化する。好ましくは酸化剤はメタクロロ過安息香酸である。塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中で反応を行う。

[0191]

次いで、従来の方法によりスルホンーアルコールLIIを単離し、標準的な酸 化剤を用いて更にスルホンーアルデヒドLIIIに酸化する。好ましくは、酸化 剤は無水硫酸又はクロロクロム酸ピリジニウムであり、更に好ましくはクロロクロム酸ピリジニウムである。塩化メチレン又はクロロホルムのような好適な有機溶媒中で反応を行う。

[0192]

次いで、スキームXIで既に示した方法に従ってスルホンーアルデヒドXLI IIを所望のベンゾチエピンー1,1-ジオキシドに変換する。

[0193]

2つの酸化工程は全体の反応に害を与えることなく入れ替えることができる。 最初にアルコールXLIを酸化してアルデヒドを生じ、次いでそれを酸化してス ルホン-アルデヒドを生じる。

[0194]

スキームXI及びXIIにおいてメシレート試薬の代わりに環状硫酸試薬を使うことによって、全体の収率を改善し、メシレート中間体を介して進む反応スキームで直面する精製における数多くの問題を回避する。メシレート試薬の代わりに環状硫酸塩を用いると全体としての収率が改善される。

[0195]

更に、反応における環状硫酸塩のカップリング工程の中間生成物をクロマトグラフィで分離する必要がない。例えば、スキームXI及びXIIでは、中間体は水溶性アルカリ金属塩であり、不純物はエーテル抽出によって除くことができる。次いで中間体は所望のアルコールに加水分解される。

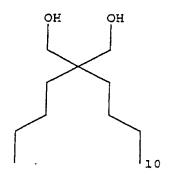
[0196]

スキーム X I に相当する実施例:

工程1: 2,2-ジブチル-1,3-プロパンジオールの合成

[0197]

【化71】



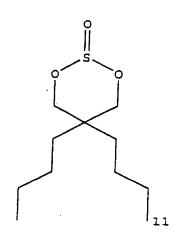
アセトン/ドライアイス槽を用いて約-20℃から約0℃の間に反応混合物の温度を維持しながら、撹拌しているジブチルジエチルマロネート(150g、0.55モル)の無水THF(700mL)溶液に、662mLの1MのTHF中のリチウムアルミニウム水素化物(662mL、1.2当量、0.66モル)を一滴ずつ加えた。次いで、室温にて反応混合物を一晩撹拌した。反応物を-20℃に冷却し、40mLの水、80mLの10%NaOH及び80mLの水を一滴ずつ順に加えた。出来あがった懸濁液を濾過した。濾過物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして98.4gのジオール(収率95%)を得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSによって生成物を確認した。

[0198]

工程2:ジブチルー環状亜硫酸塩

[0199]

【化72】



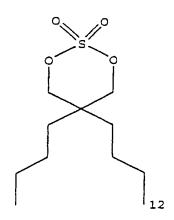
無水塩化メチレン(500mL)における工程1のジブチルージオール(103g、0.5478モル)溶液とトリメチルアミン(221g、4当量、2.19モル)を窒素の下0℃にて撹拌した。塩化チオニール(97.78g、0.82モル)を一滴ずつ混合物に加えた。5分以内に溶液は黄色に変わり、約30分以内で添加が完了したとき黒色になった。反応は3時間以内に完了した(ガスクロマトグラフィにより出発物質が残っていないことを確認した)。氷水で2回、ブラインで2回混合物を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧して濃縮し、黒色のオイルとして128g(収率100%)のジブチルー環状 亜硫酸塩を得た。NMR及びMSは生成物に一致していた。

[0200]

工程3:ジブチルー環状硫酸塩

[0201]

【化73】



窒素の下、氷冷槽で冷却した600mLのアセトニトリルと500mLの水における工程2のジブチルー環状亜硫酸塩(127.5g、0.54モル)溶液に、塩化ルテニウム(III)(1g)及び過ヨウ素酸ナトリウム(233g、1.08モル)を加えた。反応物を一晩撹拌し、溶液の色は黒色に変わった。ガスクロマトグラフィにより出発物質が残っていないことを確認した。300mLのエーテルで1回、ブラインで3回混合物を抽出した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、セライトを通過させた。濾過物を減圧して濃縮し、オイルとして133g(収率97.8%)のジブチルー環状硫酸塩を得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSによって生成物を確認した。

[0202]

工程4:2-[(2-4'-7)] フルオロベンジルー4-3 チルフェニルチオ) メチル 1-2-7 チルヘキサノール

[0203]

【化74】

水素化ナトリウム(0.27g、6.68ミリモル)の60%オイル分散液をヘキサンで洗浄した。ヘキサンを静かに捨て、洗浄した水素化ナトリウムにメトキシエチルエーテルを加え、氷冷槽にて冷却した。ジフェニルメタンチオフェノール(1.55g、6.68ミリモル)の10mLメトキシエチルエーテル混合物を15分かけて一滴ずつ加えた。次いで、工程3のジブチルー環状硫酸塩(2.17g、8.66ミリモル)の10mLメトキシエチルエーテル混合物を加えた。生じた混合物を窒素の下で0℃にて30分、室温にて1時間撹拌した。ガスクロマトグラフィにてチオールが残っていないことを確認した。溶媒を蒸発させ、水とエーテルで2回洗浄した。水相を分離し、20mLの10%NaOHを加えた。この水性混合物を30分煮沸し、冷却し、6NのHC1にて酸性化して10分間煮沸した。混合物を冷却し、エーテルで抽出した。有機層を水及びブラインで連続して洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして2.47g(収率92.5%)のヘキサノールを得た。プロトンNMR、C13NMR及びMSにて生成物を確認した。

[0204]

工程5:2-[(2-4'-フルオロベンジル-4-メチルフェニルチオ)メチル]-2-ブチルヘキサナール

[0205]

【化75】

窒素の下で氷冷槽にて冷却された40mL塩化メチレンにおける工程4のへキサノール(2g、4.9ミリモル)溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム(2.18g、9.9ミリモル)を加えた。反応混合物を3時間撹拌し、シリカゲルで濾過した。濾過物を減圧して濃縮し、オイルとして1.39g(収率70%)のヘキサナールを得た。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSにて生成物を確認した。

[0206]

<u>工程6</u>: $2-[(2-4)^2 - 7)$ フルオロベンジルー4-メチルフェニルスルホニル)メチル] -2-ブチルヘキサナール

[0207]

【化76】

窒素の下で氷冷槽にて冷却された20mL塩化メチレンにおける工程5のヘキサナール (0.44g、1.1ミリモル)溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.54g、2.2ミリモル)を加えた。反応混合物を18時間撹拌し、濾過した。10%NaOH (3回)、水及びブラインにて連続して濾過物を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮し、オイルとして0.42g(収率90%)のヘキサナールを得た。

[0208]

工程 7: シスー 3, 3-ジブチルー 7-メチルー 5- (4'-)フルオロフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラベンゾチエピンー 1, 1-ジオキシド

[0209]

【化77】

約0℃の温度にて氷冷槽の中で、30mL無水THFにおける工程6のヘキサナール(0.37g、0.85ミリモル)混合物を撹拌した。次いで、第三級ブトキシドカリウム(102mg、0.85ミリモル)を加えた。3時間後、薄層クロマトグラフィにより、生成物と少量の出発物質の存在を確認した。粗反応混合物を10%のHC1で酸性化し、エーテルで抽出し、水とブラインで連続して洗浄し、MgSO4上で乾燥し、減圧して濃縮した。HPLC(10%EtOAcーヘキサン)にてこの濃縮物を精製した。最初の分画にはオイルの形状で0.1gの出発物質があった。2番目の分画で、白色固体として0.27g(収率75%)の所望のベンゾチエピンを回収した。プロトンNMR、カーボンNMR及びMSにて生成物を確認した(M+H=433)。

[0210]

スキームXIIに相当する実施例

[0211]

【化78】

クロロジフェニルメタン(10g)を25mLのDMFに溶解し、亜硫酸リチウム(1.75g、1.05当量)を加えた。溶液の色は赤色に変わった。反応混合物を一晩80℃に加熱した。溶液を0℃に冷却し、10mLのDMF中のジブチル環状硫酸塩(9.9g;スキームXIの実施例の工程3で示したように合成した)を加え、室温にて一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、水及びエーテル(3回)で連続的に洗浄した。水相を分離し、40mLの濃硫酸を加え、反応混合物を一晩煮沸した。混合物を冷却し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び分ラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。生成物を3MのNaOHと共に1時間煮沸した。混合物を冷却し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及びブラインで連続的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。濃縮物を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルで濾過し、20%の酢酸エチルとヘキサンで溶出し、減圧して濃縮し、オイルとして11.9g(収率74%)のヘキサノールを得た。プロトンNMR、C13NMR及びMSにて生成物を確認した。

[0212]

<u>工程2</u>: 2-(2-4'-) ーメトキシベンジルー4-ニトロフェニルチオ) ーメチル] -2-ブチルヘキサナール

[0213]

【化79】

窒素の下で氷冷槽にて冷却された $50\,\mathrm{mL}$ の塩化メチレンにおける工程 $10\,\mathrm{mL}$ をサノール($6\,\mathrm{g}$ 、 $13\,\mathrm{s}$ リモル)溶液に、 $70\,\mathrm{mL}$ のMCPBA($8.26\,\mathrm{lg}$ 、 $33\,\mathrm{s}$ リモル)を加えた。室温にて $18\,\mathrm{ml}$ 同反応物を撹拌し、濾過した。 $10\,\mathrm{ml}$ NaOH($3\,\mathrm{ml}$)、水及びブラインにて連続的に濾過物を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧して濃縮した。 濃縮物を塩化メチレンに溶解し、 シリカゲルで濾過し、 $20\,\mathrm{ml}$ の酢酸エチルとヘキサンで溶出し、減圧して濃縮し、融点 $5\,\mathrm{ml}$ のの白色固体として $5\,\mathrm{g}$ (収率 $7\,\mathrm{rm}$ 7%)のヘキサナルを得た。 プロトンNMR、 $2\,\mathrm{ml}$ C $2\,\mathrm{ml}$ NMR及びMSにて生成物を確認した。

[0214]

例1398

工程1:2の合成

[0215]

【化80】

 $72\,\mathrm{mL}$ のトルエンと $54\,\mathrm{mL}$ のエタノールにおける例 1395の 6g ジブチル4ーフルオロベンゼンジアルデヒド溶液に、4.7g の 3- ニトロベンゼンホウ酸(28.6 ミリモル)、0.8g のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.7 ミリモル)及び $45\,\mathrm{mL}$ の $2\,\mathrm{M}$ 炭酸ナトリウム水溶液を加えた。不均一な混合物を $3\,\mathrm{H}$ 間還流し、室温に冷却し、酢酸エチルと水に区分した。有機層をMg SO4 上で乾燥し、減圧して濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン(25/75)を用いたシリカゲルクロマトグラフィによる精製によって黄色の固体として 4.8g (73%) の表題の化合物が得られた。

[0216]

【表17】

¹H NMR (CDCl₃) d 0.88 (t, J = 7.45 Hz, 6H), 0.99-1.38 (m, 8H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 10.5 and 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 8.4 and 2.85 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 8.05-8.16 (m, 3H), 9.40 (s, 1H).

工程3: 3の合成

[0217]

【化81】

500 mLのTHFにおける4.8 g(10.4ミリモル)の2の溶液を氷冷槽にて0℃に冷却した。温度を5℃未満に維持しながら、20 mLの1M第三級ブトキシドカリウム溶液をゆっくり加えた。撹拌を30分継続し、次いで100 mLの飽和塩化アンモニウムで反応を止めた。混合物を酢酸エチルと水に区分し;有機層をブラインで洗浄し、次いで乾燥(MgSO4)し、減圧して濃縮した。 溶出液としてCH2Cl2を用い、100 mLのプラグを通したシリカゲルクロマトグラフィによる精製によって、浅黄色の泡として4.3 g(90%)の3が得られた。

[0218]

【表18】

"H NMR (CDCl₃) d 0.93 (t, J = 7.25 Hz, 6H), 1.00-1.55 (m, 8H), 1.59-1.74 (m, 3H), 2.15-2.95 (m, 1H), 3.16 (q_{AB} , J_{AB} = 15.0 Hz, ΔV = 33.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.34 (dd, J=9.6 and 3.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.5 及び 2.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.9 及び 3.6 Hz, 1H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

Ms (FABH+) m/e (相対強度) は、464.5 (100) と446.6 (65)。M+Hについて計算したHRMSは、464.1907、結果は464.1905であった。

[0219]

工程4: 4の合成

[0220]

【化82】

[0221]

【表19】

H

NMR (CDCl₃) d 0.80-0.95 (m, 6H), 0.96-1.53 (m, 8H), 1.60-1.69 (m, 3H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.09 (q_{AB} , J_{AB} = 15.0 Hz, DV= 45.6 Hz, 2H), 4.90 (d, J_{AB} = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.75 (d, J_{AB} = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J_{AB} = 9.6 及び 2.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J_{AB} = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J_{AB} = 7.80 Hz, 1H), 7.89 (d, J_{AB} = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J_{AB} = 8.4 及び 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

MS (FABH+) m/e (相対強度) 489.6 (100)、471.5 (25)。 M+HのHRMS計算値は489.2423。結果は489.2456

(202)

であった。

[0222]

工程5: 5の合成

[0223]

【化83】

ステンレス鋼製Parr反応器に入れたエタノール100m1中の4懸濁液1. 0g(2.1ミリモル)に、10%パラジウム(炭素中)1gを加える。反応槽を密閉し H_2 で2回パージし、その後 H_2 を負荷し(100psi)、45度で6時間加熱した。この反応槽を外界温度まで冷却した後、内容物を濾過し触媒を取り除いた。濾液を減圧して濃縮し0.9g(96%)の5を得た。

[0224]

【表20】

 1 H NMR (CDCl₃) d 0.80-0.98 (m, 6H), 1.00-1.52 (m, 10H), 1.52-1.69 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.07 (2 QAB, 2 JAB = 15.1 Hz, DV = 44.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.09 (d, 2 J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, 2 J = 12.2 及び 2.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, 2 J = 7.8 及び 1.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.93 (d, 2 J = 7.50 Hz, 1H), 7.19 (t, 2 J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, 2 J = 8.9 Hz, 1H).

MS (FABH+) m/e (相対強度) 459.7 (100)。 M+HのHR MS計算値は459.2681。結果は459.2670であった。

[0225]

工程 6: 6の合成

THFの50m1中の5溶液914mg(2. 0ミリモル)に5ーブロムバレロイルクロリドの800mg(4. 0ミリモル)を加え、次にTEA 4g(39. 6ミリモル)を加えた。この反応を10分間攪拌して行い、酢酸エチルとブリンに区分した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧して濃縮する。溶離液として、酢酸エチル/ヘキサンの勾配(酢酸エチル20~50%)を用いた70m1 MPLCカラムによるシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の油0. 9g(収量73%)の6を得た。

[0226]

【表21】

 1 H NMR (CDCl₃) d 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.53 (m, 10H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.07 (1 QAB, 1 JAB = 15.6 Hz, DV = 40.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.3 及び 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

工程 7: 7の合成

[0227]

【化84】

アセトニトリル25ml中の6溶液0.9g(1.45ミリモル)にTEA1

8 g (178ミリモル)を加え、55で16時間加熱した。反応混合物を外界温度まで冷却し減圧して濃縮した。0.05%のTFAを含むアセトニトリル/水の勾配 (20~65%アセトニトリル)を用いた逆相シリカゲルクロマトグラフィー (Waters Delta Prep 3000)により精製し、白色固体の7、0.8 g (収量73%)を得た。

[0228]

【表22】

"H NMR (CDCl₃) d 0.80-0.96 (m, 6H), 0.99-1.54 (m, 19H), 1.59-1.84 (m, 3H), 2.09-2.24 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.09 (q_{AB}, J_{AB} = 15.6 Hz, DV = 18.5 Hz, 2H), 3.13-3.31 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9.3 and 2.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H). HRMS 計算 642.4304; 結果 642.4343.

例 1398a

工程1

[0229]

【化85】

C1.H10ClNO, fw=291.69

不活性の大気中において、5塩化リン68. 3gm (0.328モル、アルドリッチ社製15,777-5)を秤量し、500ml丸底2首フラスコに入れる。フラスコにN2吸気アダプターおよびsuba シールを取り付ける。不活性大気を取り除きN2パージを開始する。PC13に、50mlの無水クロロベン

ゼン (アルドリッチ社製28,451-3) を注射器で加え磁石製攪拌子で攪拌を開始する。

[0230]

2-クロロー 5-ニトロ安息香酸 60 g m (0.298 モル アルドリッチ 社製 12,511-3) を秤量する。 N_2 パージの間にクロロベンゼン溶液を徐々に加える。室温にて一晩攪拌する。室温にて 20 時間攪拌した後、油槽に置き 50 で 1 時間加熱する。高減圧吸引によりクロロベンゼンを取り除く。残留物を無水へキサンで洗浄する。酸塩化物を wt=61.95 g mまで乾燥させる。不活性の乾燥した大気中に保管する。

[0231]

不活性大気中において、酸塩化物を105mlの無水アニソール (0.97モル、アルドリッチ社製29,629-5) に溶解する。溶液を500ml丸底2 首フラスコに入れる。

[0232]

塩化アルミニウム45.1gm (0.34 + 2.3) でルドリッチ社製29,47 (1-3) を秤量し、固体添加漏斗に入れる。反応フラスコに添加漏斗および(1-3) を秤量し、固体添加漏斗に入れる。反応フラスコに添加漏斗および(1-3) を取り付ける。不活性大気を取り除く。氷槽にて反応溶液を冷や (1-3) を開始する。冷やした溶液に(1-3) を徐々に添加する。添加が終わったら、室温まで暖める。一晩攪拌する。

[0233]

1N HC 1 および氷の溶液 3 0 0 m 1 中に注ぐことにより反応を急冷させ、 1 5 分間攪拌する。エーテルにて 2 回抽出する。有機層を混合し、 2% N a O Hで 2 回抽出し、次に脱イオン化した H $_2$ Oで 2 回抽出する。 M $_3$ S O $_4$ 、 濾過 およびローターリーエバポレーターで乾燥状態まで乾かす。 高減圧吸引によりアニソールを取り除く。 9 0 %エタノール 1 0 %酢酸エチルから生成物を晶出させる。 減圧ラインで乾燥させる。 w $_4$ t = 3 5 . 2 $_5$ m 、 収率 4 1 %。 NMR および質量分析(m/z=292)を得る。

[0234]

工程2

[0235]

【化86】

工程1のベンゾフェノン38.10gm (0.131モル)を無水塩化メチレン250m1に溶解する。 N_2 吸気アダプター、添加漏斗およびストッパーを取り付けた3リットルフラスコに入れる。磁石製攪拌子で攪拌する。氷槽にて溶液を冷やす。

[0236]

トリフルオロメタンスルホン酸 39.32gm(0.262 + N) アルドリッチ社製 15.853-4)および無水塩化メチレン 170m1 を調製する。添加漏斗に入れ、 N_2 下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後 5 分間攪拌する。

[0237]

トリエチルシラン22.85gm (0.197モル アルドリッチ社製 23,019-7) および無水塩化メチレン170mlを調製する。付加漏斗に入れ、 N_2 下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後、5分間攪拌する。

[0238]

第2番目のトリフルオロメタンスルホン酸39.32gmおよび無水塩化メチレン170mlを調製する。付加漏斗に入れ、 N_2 下で冷やした溶液に滴状添加する。添加終了後5分間攪拌する。

[0239]

第2番目のトリエチルシラン22.85gmおよび無水塩化メチレン170m 1を調製する。付加漏斗に入れ、 N_2 下で冷やした溶液に滴状添加する。全ての 添加物を作成した後、一晩、室温まで徐々に暖める。N2下で一晩攪拌する。

[0240]

飽和NaHCO3 1300mlを4リットルビーカーに調製する。氷槽で冷却する。強く攪拌しながら、反応混合物をゆっくりと添加する。冷却温度にて30分間攪拌する。分液漏斗に注ぎ分離する。有機層を取り除き、塩化メチレンで水層を2回抽出する。有機層をMgSO4で乾燥させる。エタノールからの晶出を行う。減圧ラインで乾燥させる。Wt=28.8gmまで乾燥させる。NMRおよび質量分析(m/z=278)により確認する。

[0241]

工程3

[0242]

【化87】

C25H33NO,S fw=443.61

[0243]

ジブチルメシレート10. 59gm(0. 040モル)を秤量する。無水DM

SOで溶解し、反応溶液に添加する。N2でよくパージし、80℃で一晩加熱する。

[0244]

[0245]

工程4

[0246]

【化88】

C25H22NO6S fw=475.61

9. 33グラム (0. 021モル) の生成物3を120ミリリットルの無水塩 化メチレンで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラス コに仕込む。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。溶液に窒素を導 入しながら氷浴で冷やす。徐々に11. 54グラムの3ークロロ過安息香酸 (0. 0435モル、Fluka25800、-65%) を添加した。添加が完了した後 、室温に温め、反応をTLCによって監視した。反応は、敏速にスルホキシド中 間体になり、スルホンに変化するまでに8時間かかる。溶液をフリーザの中で一 晩冷やす。固体を反応からろ過し、10%K₂CO₃を含むろ液を抽出した。水 溶液層を塩化メチレンで2回抽出する。有機層をまとめ、MgSO₄で乾燥した。 ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エタノールからの結晶化又はカラムクロマトグラフィによる分離によって純粋な生成物を得た。NMR及びマススペクトル(m/z=476)を得る。

[0247]

工程5

[0248]

【化89】

反応は、300ミリリットルのステンレススチールパール攪拌ミニ反応器の中で行なわれる。9.68グラム(0.0204モル)の生成物4を反応器の底に仕込む。160ミリリットルのエタノールを添加した。安全上の理由のため、次の2つの化合物を窒素大気グローブバッグ中に添加した。グローブバッグでは、15.3ミリリットルのホルムアルテヒド(0.204モル、アルドリッチ25,254-9水中約37重量%)を添加した。グローブバッグから除去する前に反応器を密閉した。反応器に水素を3回導入した。水素下で55℃に加熱した。反応を200psig水素で、55℃及び、250rpmの攪拌速度で行う。これらの条件下で一晩実験を行う。

[0249]

反応器を冷却し、水素を通気した。窒素を導入した。TLCを用いて反応の進行を確認した。反応は、所望の生成物及び中間体の混合液である。反応混合液をセライト洗浄壁のベッドの上でエーテルでろ過した。

[0250]

溶媒を蒸発させ、エーテルで再溶解した。水で抽出した。有機層をMgSO4で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。真空ライン上で乾燥した。

[0251]

同じ量で反応器を再度仕込み、反応器を密閉し、同じ条件下で一晩行う。 2 度目の実験の後、全ての物質は、所望の生成物に変換した。冷却し、水素圧力を通気した。窒素を導入し、セライト洗浄壁のベッドの上でエーテルを用いてろ過した。 乾燥するまで溶媒を蒸発した。 エーテルで溶解し水で抽出した。 MgSO4で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。 真空ライン上で乾燥した。 NMR及びマススペクトル (m/z=474)を得る。

[0252]

工程6

[0253]

【化90】

8. 97グラム (0. 0189モル) の生成物 5を135ミリットルの無水T HFで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコ中に 仕込む。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。溶液を窒素導入下で

氷/塩浴で冷やす。徐々に2.55グラムのカリウム t-プトキシド(0.227年ル、アルドリッチ社製15,667-1)を添加した。添加が完了した後、 -10° で攪拌し続け、TLCによって監視した。一旦反応が完了すると、135ミリリットルの10%HCLを添加し10分間攪拌し反応を停止させた。エーテルで3回抽出した。 $MgSO_4$ で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エーテルから結晶化した。NMR及びマススペクトル(m/z=474)を得た。

[0254]

工程7

[0255]

【化91】

4.67グラム(0.01モル)の生成物6を100ミリリットルの無水クロロホルムで溶解した。磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコに仕込む。フラスコは、窒素導入管アダプタ及びスバシールを装備する。窒素を導入しながらドライアイス/アセトン浴で溶液を冷却した。徐々に注入器で2.84ミリリットルの三臭化ホウ素(0.03モル、アルドリッチ20,220-7)を添加した。添加後、低温で15分間攪拌し、室温に温めた。反応の進行をTLCによって監視した。反応は、通常3時間で完了する。

[0256]

溶液を氷浴で冷却した。100ミリリットルの10%K2 CO3 で反応を停止する一方で速く攪拌した。10%間攪拌し、漏斗に移動し、分離した。水溶液層を除去した。10%HCLで一度、H2Oで一度、及び、飽和NaCl溶液で一度有機層を抽出した。MgSO4で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥するまで溶媒を蒸発した。エーテルから生成物を結晶化した。NMR及びマススペクトル(m/z=460)を得た。

[0257]

工程8

[0258]

【化92】

C12H48NO6SI fw=701.71

0.38グラムのNaH(9.57ミリモル、アルドリッチ社製19,923-0,鉱油中の60%分散液)を、磁気攪拌棒を具備する250ミリリットルの丸底フラスコで測量した。フラスコは、窒素導入管及びストッパを装備する。NaHを氷浴で冷却し、窒素を導入し始めた。

[0259]

[0260]

16. 1グラムの1, 2ビス (2ーヨードエトキシ) エタン (43. 5モミリモル、アルドリッチ33, 343-3) を60ミリリットルの無水DMFで溶解した。冷たい反応混合液に添加した。室温に温め、窒素下で40 $^{\circ}$ に一晩加熱した。

[0261]

エーテルで希薄することにより洗い、その後、5%NaOH、H2O、及び、飽和NaClで抽出した。MgSO4で有機層を乾燥し、ろ過し、乾燥した。移動相として75%へキサン及び25%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィにより純粋な生成物を得た。NMR及びマススペクトル(m/z=702)を得た。

[0262]

工程9

[0263]

【化93】

C38H63N2O6SI

1. 0グラム (1. 43モル) の生成物 8を10ミリリットルの無水アセトニトリルで溶解した。磁気攪拌棒を具備する3オンスのフィッシャーポータ圧力反応容器に仕込む。10ミリリットルの無水アセトニトリルで溶解した2. 9グラムのトリエチルアミン (28. 6ミリモル、アルドリッチ23, 962-3) を添加した。壁に窒素を導入し系を閉じる。45℃で加熱した。TLCを用いて反

fw=802.90

応を監視した。反応は、通常48時間で完了する。

[0264]

真空下でアセトニトリルを除去することで洗う。無水クロロホルムで再溶解し、第四アンモニア塩をエーテルで沈殿した。これを数回繰り返した。乾燥して結晶生成物を得た。NMR及びマススペクトル (m/z=476)を得た。

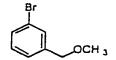
[0265]

例1399

工程1. 1の合成

[0266]

【化94】



1. 1リットルのDMSOの中の144グラムのKOH(256モル)の溶液に、120グラムの2-ブロモベンジルアルコール(641ミリモル)を、添加漏斗を通じて徐々に添加した。次に182グラムのヨウ化メチル(80ミリリットル、1282ミリモル)を添加漏斗を通じて添加した。室温で15分間攪拌した。反応内容物を1. 0リットルの水の中に流し込み、酢酸エチルで3回抽出した。MgSO4で有機層を乾燥し、真空下で濃縮した。ヘキサン(100%)を溶出液として用いて200ミリリットルのプラグを通じてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、103. 2グラム(80%)の1を透明無色液体として得た。1 HNMR(CDC13)d3. 39(s, 3H), 4. 42(s, 2H), 7. 18-7. 27(m, 2H), 7. 12(d, J=7. 45, 1H), 7. 50(s, 1H)

工程2. 2の合成

[0267]

【化95】

1. 5リットルのTHF中の1の95グラム(472ミリモル)の冷却した溶液(-78℃)に240ミリリットルの2.5Mのnーブチルリチウム(576ミリモル)を添加した。混合液を一時間攪拌し、500ミリリットルのTHFに溶解した180グラムのヨウ化亜鉛(566ミリモル)を添加した。混合液を30分間攪拌し、5℃まで温め、−10℃まで冷却し、6グラムのPd(PPh3)4(5.2ミリモル)及び125グラムの2,5ージフルオロベンゾイルクロリド(708ミリモル)を添加した。混合液を室温で18時間攪拌し、10℃に冷却し、水で反応を停止し、酢酸エチル及び水の間で分割し、1NのHC1及び1NのNaOHで有機層を洗浄した。有機層をMgSO4で乾燥し、真空下で濃縮した。5%酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、53.6グラム(43%)の2を橙色のオイルとして得た。

[0268]

【表23】

NMR (CDCl₃) d 3.40 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.50, 1H), 7.57 (d, J = 7.45, 1H), 7.73 (d, J = 7.45, 1H), 7.80 (s, 1H).

工程3. 3の合成

[0269]

【化96】

250ミリリットルDMF中の53グラム(202. 3ミリモル)の2及び1 1. 2グラムのLi2S(242. 8ミリモル)の溶液を18時間100℃まで 加熱した。反応を冷却(0℃)し、50ミリリットルのDMF中の60.7グラ ムのX'(例1397の環状硫酸化合物)(242.8ミリモル)を添加した。 室温で18時間攪拌し、真空下で凝縮した。有機残留物に1リットルの水を添加 し、ジエチルエーテルで二回抽出した。水溶液を酸性化(pH1)し、二日間還 流した。室温に冷却し、塩化メチレンで抽出し、MgSO4で有機層を乾燥し、 真空下で凝縮した。10%の酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用してシリ カゲルクロマトグラフィ (Waters Prep-500) による精製により、42.9グラ ム (48%) の3を黄色のオイルとして得た。1 H NMR (CDC13) d 0 . 86 (t, J = 7. 25 HZ, 6H), 1. 10-1. 26 (m, 12H), 2. 83 (s, 2H), 3. 32 (s, 2H), 3. 40 (s, 3H), 4. 4 8 (s, 3H), 7.02 (dd, J=8.26Hz & 2.82Hz, 1H),7. 16 (dt, J = 8. 19Hz \geq 2. 82Hz, 1H), 7. 45 (t, J $= 7.65 \,\mathrm{Hz}$, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.69 (d, J =7.85 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H)

[0270]

工程4. 4の合成

[0271]

【化97】

200ミリリットルの塩化メチレン中の42.9グラム(96.2ミリモル)の3の冷却(-40°C)した溶液に21.6グラムのトリフルオロメタンスルホン酸(12.8ミリリットル、144ミリモル)を添加し、次に22.4グラムのトリエチルシラン(30.7ミリリットル,192.4ミリモル)を添加した。二時間-20°Cで攪拌し、水で反応を停止し、室温に温めた。

[0272]

塩化メチレンと水の間で分割し、 $MgSO_4$ 上で有機層を乾燥し、<u>真空下</u>で凝縮した。 10%酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、24.2グラム(60%)の4を油として得る。

[0273]

【表24】

H NMR (CDCl₃) d 0.89 (t, J = 7.05 Hz, 6H), 1.17 - 1.40 (m, 12H), 1.46 (t, J = 5.84 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (d, J = 5.23 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.80 (d, J = 9.67 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.46 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 1H).

工程5. 5の合成

[0274]

【化98】

100ミリリットルのDMSO中の24.2グラム(55.8ミリモル)の4の冷却(15-18°C)した溶液に31.2グラムの三酸化硫黄ピリジン錯体(195ミリモル)を添加した。30分間室温で攪拌した。冷水に流し込み、酢酸エチルで3回抽出した。5%HCL(300ミリットル)、次にブライン(300ミリリットル)で有機物を洗浄し、MgSO4上で有機物を乾燥し、<u>真空下で</u>擬縮し、23.1グラム(96%)の5を薄茶色のオイルとして得た。

[0275]

【表25】

H NMR (CDCl₁) d 0.37 (c, J = 7.05 Hz, 5H), 1.01 - 1.32 (m, 3H), 1.53 - 1.65 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.81 (dd, J = 9.65 Hz及び 2.82 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.62 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.46 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 3.66 Hz 及び 5.64 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).

工程6 6の合成

[0276]

【化99】

200ミリリットルの塩化メチレン中の23.1グラム(53.6ミリモル)の5の冷却(0℃)した溶液に28.6グラムのメタクロロペルオキシ安息香酸(112.6ミリモル)を添加した。24時間室温で攪拌した。100ミリリットルの10%Na2SO3で反応を停止し、水と塩化メチレンの間で分割した。有機物をMgSO4上で乾燥し、真空下で凝縮し、24.5グラム(98%)の6を薄黄色のオイルとして得る。

[0277]

【表26】

¹H NMR (CDCl₁) d 0.86 - 1.29 (m, 14H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 5H), 8.05 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

工程7. 7の合成

[0278]

【化100】

ステンレススチール反応容器中に含まれる 20 ミリリットルTHF中の 24 . 5 グラム(52 . 9 ミリモル)の6 の溶液に、100 ミリリットルのジメチルアミンの 2 . 0 M溶液及び 20 ミリリットルのニートなジメチルアミンを添加した。容器を密閉し 110 ℃に 16 時間加熱した。反応容器を室温に冷却し、内容物を<u>真空下</u>で濃縮した。 15 %酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters Prep-500)による精製により、21 . 8 グラム(84 %)の 7 を透明無色のオイルとして得た。

[0279]

【表27】

当 NMR (CDCl₃) d 0.85 (t, J = 7.25 Hz, 6H), 0.93 - 1.29 (m, 6H), 1.49 - 1.59 (m, 2H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 2.98 (s, 8H), 3.37 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 9.0 Hz 及び 2.51 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.85 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H).

工程8. 8の合成

[0280]

【化101】

600ミリリットルのTHF中の21.8グラム(44.8ミリモル)の7の溶液を0 \mathbb{C} に冷却し、58.2ミリリットルのカリウム \mathbf{T} $\mathbf{--}$ ブトキシドを徐々に添加し、 $\mathbf{--}$ 方温度を $\mathbf{--}$ $\mathbf{--}$ 方温度を $\mathbf{--}$ $\mathbf{--}$ で維持した。 $\mathbf{--}$ 30分間攪拌し、 $\mathbf{--}$ 50ミリリットルの飽

和塩化アンモニアで反応を停止した。有機層を酢酸エチルと水の間で分割し、M g S O 4 上で乾燥し、<u>真空下</u>で濃縮した。-10%酢酸エチル/ヘキサンからの 再結晶化による精製により、15.1グラムの8を白色固体として得た。30%酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Wa ters Prep-500)によって母液を精製し、3.0グラムの8を白色固体として得た。 MS (FABLi)*) m/e 494.6.HRMA (EI*)) 計算M+H487.2756.結果487.74。

[0281]

工程9. 9の合成

[0282]

【化102】

20ミリリットルの塩化メチレン中の2.0グラム(4.1ミリモル)の8の溶液を-60℃に冷却した。4.1ミリリットルの三臭化ホウ素の1M溶液を添加した。室温で30分間攪拌した。反応を-10℃に冷却し、50ミリリットルの水で反応を停止した。有機層を塩化メチレンと水の中で分割し、MgSO4上で乾燥し、真空下で濃縮した。50%酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化による精製により、1.95グラム(89%)の9を白色固体として得た。MS(FABH*)m/e537.HRMS(FAB)計算M536.1834。結果536.1822。

[0283]

工程10. 10の合成

[0284]

【化103】

30ミリリットルのアセトニトリル中の1.09グラム(2.0ミリモル)の9及び4.9グラム(62ミリモル)のピリジンの溶液を室温で18時間攪拌した。反応を<u>真空下</u>で濃縮した。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化による精製により、1.19グラム(96%)の10をオフホワイト色の固体として得た。MS(FAB*)m/e535.5.

例1400

工程1

[0285]

【化104】

12リットルの4口丸底フラスコは、還流コンデンサ、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。トルエン(2.5 リットル)中の水素化ナトリウム(126.0グラム/4.988モル)のスラリーを添加し、混合液を6 $^{\circ}$ Cに冷却した。トルエン(2.5リットル)中の4-フルオロフェノール(560.5グラム/5.000モル)の溶液を2.5時間にわたって添加漏斗を通じて添加した。反応混合液を加熱し1時間還流(100 $^{\circ}$ C)した。還流を維持しながら、トルエン(750ミリリットル)中の3-メトキシベンジルクロリド(783.0グラム/5.000モル)の溶液を添加漏斗

を通じて添加した。還流を15時間行った後、混合液を室温に冷却し、 H_2O (2. 5リットル)中に入れた。20分間攪拌した後、層を分離し、有機層をMeOH(2. 5リットル)中の水酸化カリウム(720グラム)の溶液で抽出した。MeOH層を20%の水溶液水酸化カリウムに添加し、混合液を30分間攪拌した。混合液をトルエンで5回洗浄した。トルエン洗浄を20%水溶液KOHで抽出した。全て020%KOH溶液をまとめ、濃HCLで酸化した。酸性溶液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥($MgSO_4$)し、5過し、真空下で濃縮した。粗生成物をKugelrohr蒸留によって精製し、透明無色のオイル(449.0グラム/収量39%)を得た。b.p.:120-130C/50mtorrH g.1HNMR及びMS[(M+H)+=233]により所望の構造が確認された。

[0286]

工程2

[0287]

【化105】

C₁₇H₁₈NO₂FS fw=319.39

12リットルの3口丸底フラスコは、機械攪拌棒、及び窒素ガスアダプタを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)-フェノール(455.5グラム/1.961モル)及びジメチルホルムアミドを添加した。溶液を6℃に冷却し、水素化ナトリウム(55.5グラム/2.197モル)を徐々に添加した。室温に温めた後、ジメチルチオカルバモイルクロリ

ド(242.4グラム/1.961モル)を添加した。15時間後、反応混合液を H_2O (4.0リットル)中に流し込み、エチルエーテルで2回抽出した。まとめられた有機層を H_2O 及び飽和水溶性NaCLで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(605.3グラム、収量97%)を得た。1HNMR及びMS[(M+H)+=320]により所望の構造が確認された。

[0288]

工程3

[0289]

【化106】

 $C_{14}H_{13}OFS$ fw=248.32

12リットルの丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、還流コンデンサを具備する。系に窒素を導入した。4ーフルオロー2ー(3ーメトキシベンジル)ーフェニルジメチルチオカルバメート(605.3グラム/1.895モル)及びフェニルエーテル(2.0キログラム)を添加し、溶液を加熱し2時間還流した。混合液を室温で64時間攪拌し、加熱して2時間還流した。室温に冷却した後、MeOH(2.0リットル)及びTHF(2.0リットル)を添加し、溶液を15時間攪拌した。水酸化カリウム(425.9グラム/7.590モル)を添加し、混合液を加熱して4時間還流した。室温に冷却した後、蒸発することで混合液を濃縮し、エチルエーテルに溶解し、H2Oで抽出した。水溶性抽出液をまとめ、濃HC1で酸化し、エチルエーテルで抽出した。

[0290]

エーテル抽出液を乾燥 (MgSO4) し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル (463.0グラム、98%の収量) を得た。1 HNMRは所望の構造を確認した。

[0291]

工程4

[0292]

【化107】

C₂₅H₃₅O₂FS fw=418.61

5ーリットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。4ーフルオロー2ー(3ーメトキシベンジル)チオフェノール(100.0グラム/403.2ミリモル)及び2ーメトキシエチルエーテル(1.0リットル)を添加し、溶液を0℃に冷却した。水素化ナトリウム(9.68グラム/383.2ミリモル)を徐々に添加し、混合液を室温に温め、2,2ージブチルプロピレンスルフェート(110.89グラム/443.6ミリモル)を添加し、混合液を64時間攪拌した。溶媒を蒸発することで反応混合液を濃縮し、H2O中に溶解した。水溶液をエチルエーテルで洗浄し、濃H2SO4を添加した。水溶液を加熱し、30分間還流し、室温に冷却し、エチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を乾燥(MgSO4)し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル(143.94グラム/収量85%)を得た。1日NMR及びMS[(M+H)+=419]により所望の構造が確認された。

[0293]

工程5

[0294]

【化108】

C25H33O2FS fw=416.59

2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルコール(143.94グラム/343.8ミリモル)及び $CH_2Cl_2(1.0$ リットル)を添加し、0 でに冷却した。ピリジニウムクロロクロメート(140.53グラム/651.6ミリモル)を添加した。6時間後、 CH_2Cl_2 を添加した。20分後に混合液を、シリカゲルを通じてろ過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、濃い黄色一赤色のオイル(110.6グラム、収量77%)を得た。 1 HNMR及びMS [(M+H) +=417] により所望の構造が確認された。

[0295]

工程6

[0296]

【化109】

2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒具備する。系に窒素を導入した。対応するスルフィド(110.6グラム/265.5ミリモル)及び CH_2Cl_2 (1.0リットル)を添加した。溶液を $0^{\circ}C$ に冷却し、3-クロロ過安息香酸(158.21グラム/531.7ミリモル)を一気に添加した。30分後、反応混合液を室温に温めた。3.5時間後、反応混合液を $0^{\circ}C$ に冷却し、微細なフリットのある漏斗を通じてろ過した。ろ液を10%水溶液 K_2CO_3 で洗浄した。生成されたエマルジョンをエチルエーテルで抽出した。有機層をまとめ、乾燥(M_gSO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(93.2グラム/収量78%)を得た。1HNMRより所望の構造が確認された。

[0297]

工程7

[0298]

【化110】

C₂₅H₃₃O₄FS fw=448.59

2-リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、パウダー添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルデヒト(93.2グラム/208ミリモル)及びTHF(1.0リットル)を添加し、混合液を0℃に冷却した。カリウム t ーブトキシド(23.35グラム/208.1ミリモル)を、添加漏斗を通じて添加した。1時間後、10%水溶液/HC1(1.0リットル)を添加した。1時間後、混合液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥(MgSO4)し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を80/20のへ

キサン/酢酸エチルからの再結晶によって精製し、白色固体(32.18グラム)を得た。母液を真空下で濃縮し、95/5のトルエン/酢酸エチルから再結晶し、白色固体(33.60グラム/まとめた収量71%)を得た。 1 HNMRにより所望の構造が確認された。

[0299]

工程8

[0300]

【化111】

C27H39O4NS fw=473.67

フィッシャーポータボトルは、窒素ライン及び磁気攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するフルオロ化合物(28.1グラム/62.6ミリモル)を添加し、容器を密閉し、-78 $^{\circ}$ に冷却した。ジメチルアミン(17.1グラム/379ミリモル)をCO2/アセトン浴により凝縮し、反応容器に添加した。混合液を室温に温め、60 $^{\circ}$ に加熱した。20時間後、反応混合液を冷却し、エチルエーテルに溶解した。エーテル溶液をH2O及び飽和水溶性NaClで洗浄し、乾燥(MgSO4)し、ろ過し、真空下で濃縮し、白色固体(28.5グラム/収量96%)を得た。1 HNMRにより所望の構造が確認された。

[0301]

工程9

[0302]

【化112】

250ミリリットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械 攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するメトキシ化合物(6.62グ ラム/14.0ミリモル)及びCHC13(150ミリリットル)を添加した。 反応混合液を-78℃に冷却し、三臭化ホウ素(10.50グラム/41.9ミ リモル)を添加した。混合液を室温に温めた。4時間後、反応混合液を0℃に冷 却し10%のK2CO3(100ミリリットツル)で反応を停止した。10分後 、層が分離され、水溶液層をエチルエーテルで2回抽出した。CHC13及びエ ーテル抽出液をまとめ、飽和水溶性NaC1で洗浄し、乾燥(MgSO4)し、 ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(6.27グラム/収量98%)を得た。1H NMRにより所望の構造が確認された。

[0303]

工程10

[0304]

【化113】

攪拌棒を具備する 250 ミリリットルの一口丸底フラスコ中に、2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩(f w 172. 10 グラム/モル)アルドリッチ D8, 720-1 (2. 4 ミリモル, 4. 12 グラム)、34 ミリリットルの乾燥エーテル、及び、34 ミリリットルの1N KOH(水溶液)を導入した。 1 5分間攪拌し、エーテル抽出液で分離し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

[0305]

攪拌棒を具備する別の2口250ミリリットルの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液、100ミリグラム、2.6ミリモル)及び34ミリリットルのDMFを添加した。氷の温度まで冷却した。次に、1.1グラム(2.4ミリモル)のフェノール生成物(前工程)を上述の5ミリリットルのDMF及びエーテル溶液に添加した。3日間40℃で加熱した。TLCによる出発物質を含まない生成物をエーテルで希釈し、1部分の5%NaOHに続いて水及びブラインで抽出した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリー蒸発(1.3グラム)でエーテルを除去することで単離した。生成物は、クロマトグラフィ(5ミリリットル/分で、SiO299%酢酸エチル/1%NH4OH)によって更に精製されうる。単離収量0.78グラム(マススペクトル及びH1NMR)

工程11

[0306]

(231)

【化114】

工程10からの生成物(0.57グラム、1.02ミリモル f w 558.83 グラム/モル)及び1.6グラムのヨードエタン(10.02ミリモル)をフィッシャーポータボトル中の5ミリリットルのアセトニトリル中に導入し、3日間 45℃まで加熱した。溶液を乾燥するまで蒸発し、5ミリリットルのクロロホルムに再溶解した。次に、エーテルをクロロホルム溶液に添加し、結果の混合液を冷却した。所望の生成物を沈殿物 0.7272グラムとして分離した。(マススペクトルM-I=587.9,H NMR)

例1401

工程1

[0307]

【化115】

 $C_{14}H_{13}O_2F$ fw=232.25

12リットルの4口丸底フラスコは、還流コンデンサ、窒素ガスアダプタ、機

械攪拌棒、及び、添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。トルエン(2.5 リットル)中の水素化ナトリウム(126.0グラム/4.988モル)のスラ リーを添加し、混合液を6℃に冷却した。トルエン(2.5リットル)中の4-フルオロフェノール(560.5グラム/5.000モル)の溶液を2.5時間 にわたって添加漏斗を通じて添加した。反応混合液を加熱し1時間還流(100 ℃) した。還流したままトルエン (750ミリリットル) 中の3-メトキシベン ジルクロリド(783.0グラム/5.000モル)の溶液を添加漏斗を通じて 添加した。還流を15時間行なった後、混合液を室温に冷却し、H2O(2.5 リットル)中に入れた。20分間攪拌した後、層を分離し、有機層をMeOH(2. 5リットル) 中の水酸化カリウム (720) グラムの溶液で抽出した。Me 〇日層を20%水溶性水酸化カリウムに添加し、混合液を30分間攪拌した。混 合液をトルエンで5回洗浄した。トルエン洗浄を20%水溶性KOHで抽出した 。全ての20%水溶性KOH溶液をまとめ、濃HCLで酸化した。酸化溶液をエ チルエーテルで3回抽出し、MgSO4で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。 粗生成物をKugekrohr蒸留によって精製し、透明無色のオイル(449.0グラ ム/収量39%) を得た。b. p. 120-130C/50mtorrHg. ¹HNM R及びMS[(M+H) + = 233]により所望の構造が確認された。

[0308]

工程2

[0309]

【化116】

 $C_{17}H_{18}NO_2FS$ fw=319.39

12リットルの3口丸底フラスコは、機械攪拌棒、及び窒素ガスアダプタを具備する。系に窒素を導入した。4ーフルオロー2(3ーメトキシベンジル)ーフェノール(455.5グラム/1.961モル)及びジメチルホルムアミドを添加した。溶液を6℃に冷却し、水素化ナトリウム(55.5グラム/2.197モル)を徐々に添加した。室温に温めた後、ジメチルチオカルバモイルクロリド(242.4グラム/1.961モル)を添加した。15時間後、反応混合液をH2O(4.0リットル)中に流し込み、エチルエーテルで2回抽出した。まとめられた有機層をH2O及び飽和水溶液NaC1で洗浄し、乾燥(MgSO4)で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(605.3グラム、収量97%)を得た。1HNMR及びMS[(M+H)+=320]により所望の構造が確認された。

[0310]

工程3

[0311]

【化117】

C₁₄H₁₃OFS fw=248.32

12リットルの丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、還流コンデンサを具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロー2(3-メトキシベンジル)-フェニルジメチルチオカルバメート(605.3グラム/1.895モル)及びフェニルエーテル(2.0キログラム)を添加し、溶液を加熱し2時間還流した。混合液を64時間室温で攪拌し、加熱し、2時間還流した。室温に冷却した後、MeOH(2.0リットル)及びTHF(2.0リットル)を添

加し、溶液を15時間攪拌した。水酸化カリウム(425.9グラム/7.590 モル)を添加し、混合液を加熱し4時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発することで混合液を濃縮し、エチルエーテル(1.0リットル)中で溶解し、 H_2 0で抽出した。水溶液の抽出物をまとめ、濃HC1で酸化し、エチルエーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル(463.0グラム、収量98%)を得た。 1 HNMRにより所望の構造が確認された。

[0312]

工程4

[0313]

【化118】

 $C_{25}H_{35}O_{2}FS$ fw=418.61

5リットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。4-フルオロ-2-(3-メトキシベンジル)チオフェノール(100.0グラム/403.2ミリモル)及び2メトキシエチルエーテル(1.0リットル)を添加し、溶液を0℃に冷却した。水素化ナトリウム(9.68グラム/383.2ミリモル)を徐々に添加し、混合液を室温に温め、2,2-ジブチルプロピレンスルフェート(110.89グラム/443.6ミリモル)を添加し、混合液を64時間攪拌した。溶媒を蒸発することで反応混合液を濃縮し、 H_2 O中に溶解した。水溶液をエチルエーテルで洗浄し、濃H

2 SO 4 を添加した。水溶液を加熱し、3 O 分間還流し、室温に冷却し、エチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し、真空下で濃縮し、琥珀色のオイル(1 4 3. 9 4 グラム/収量 8 5 %)を得た。 $^1 \text{ HNM}$ R及びMS [(M+H) +=4 1 9] により所望の構造が確認された。

[0314]

工程5

[0315]

【化119】

C₂₅H₃₃O₂FS fw=416.59

2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルコール(143.94グラム/343.8ミリモル)及びCH2Cl2(1.0リットル)を添加し、0℃に冷却した。ピリジニウムクロロクロメート(140.53グラム/651.6ミリモル)を添加した。6時間後、CH2Cl2を添加した。20分後に混合液を、シリカゲルを通じてろ過し、CH2Cl2で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、濃い黄色一赤色のオイル(1103.6グラム、収量77%)を得た。1HNMR及びMS[(M+H)+=417]により所望の構造が確認された。

[0316]

工程 6

[0317]

【化120】

C₂₅H₃₃O₄FS fw=448.59

2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒具備する。系に窒素を導入した。対応するスルフィド(110.6グラム/265.5ミリモル)及び CH_2Cl_2 (1.0リットル)を添加した。溶液を 0° に冷却し、3-0口口過安息香酸(158.21グラム/531.7ミリモル)を一気に添加した。30分後、反応混合液を室温に温めた。3.5時間後、反応混合液を 0° に冷却し、微細なフリットのある漏斗を通じてろ過した。ろ液を10%水溶液 K_2CO_3 で洗浄した。生成されたエマルジョンをエチルエーテルで抽出した。有機層をまとめ、乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し、真空下で濃縮し、生成物(93.2グラム/収量78%)を得た。 1 HNMRより所望の構造が確認された。

[0318]

工程7

[0319]

【化121】

C25H33O4FS Ew=446.59

2リットルの4口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、機械攪拌棒、及び、パウダー添加漏斗を具備する。系に窒素を導入した。対応するアルデヒト(93.2グラム/208ミリモル)及びTHF(1.0リットル)を添加し、混合液を0℃に冷却した。カリウムTーブトキシド(23.35グラム/208.1ミリモル)を、添加漏斗を通じて添加した。1時間後、10%水溶液/HC1(1.0リットル)を添加した。1時間後、混合液をエチルエーテルで3回抽出し、乾燥(MgSO4)し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を80/20のヘキサン/酢酸エチルからの再結晶によって精製し、白色固体(32.18グラム)を得た。母液を真空下で濃縮し、95/5のトルエン/酢酸エチルから再結晶し、白色固体(33.60グラム/まとめられた収量71%)を得た。1 HNMRにより所望の構造が確認された。

[0320]

工程8

[0321]

【化122】

C27H39C4NS 5w=473.67

フィッシャーポータボトルは、窒素ライン及び磁気攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するフルオロ化合物(28.1グラム/62.6ミリモル)を添加し、容器を密閉し、-78 $^{\circ}$ に冷却した。ジメチルアミン(17.1グラム/379ミリモル)をCO2/アセトン浴により凝縮し、反応容器に添加した。混合液を室温に温め、60 $^{\circ}$ に加熱した。20時間後、反応混合液を冷却し、エチルエーテルで溶解した。エーテル溶液を H_2 O及び飽和水溶性 N_3 C1で洗浄し、乾燥(M_3 SO4)し、ろ過し、真空下で濃縮し、白色固体(28.5グラム/収量96%)を得た。1 HNMRにより所望の構造が確認された。

[0322]

工程9

[0323]

【化123】

C25H37O4NS Ew=459.64

250ミリリットルの3口丸底フラスコは、窒素ガスアダプタ、及び、機械攪拌棒を具備する。系に窒素を導入した。対応するメトキシ化合物(6.62グラム/14.0ミリモル)及びCHC13(150ミリリットル)を添加した。反応混合液を-78 $\mathbb C$ に冷却し、三臭化ホウ素(10.50グラム/41.9ミリモル)を添加した。混合液を室温に温めた。4時間後、反応混合液を0 $\mathbb C$ に冷却し、10% $\mathbb K_2$ $\mathbb C$ $\mathbb C$

[0324]

工程10

[0325]

【化124】

攪拌棒を具備する 250 ミリリットルの一口丸底フラスコ中に 2-ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩(f w 172. 10グラム/モル)アルドリッチ D 8, 720-1 (2. 4 ミリモル, 4. 12グラム)、34 ミリリットルの乾燥エーテル、及び、34 ミリリットルの1NのKOH(水溶液)を導入した。 15 分間攪拌し、エーテル抽出液で分離し、無水炭酸カリウムで乾燥した。

[0326]

攪拌棒を具備する別の2口250ミリリットルの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液、100ミリグラム、2.6ミリモル)及び34ミリリットルのDMFを添加した。氷温度まで冷却した。次に、1.1グラム(2.4ミリモル)のフェノール生成物(前工程)を上述の5ミリリットルのDMF及びエーテル溶液に添加した。3日間40℃で加熱した。TLCによる出発物質を含まない生成物をエーテルで希釈し、1部分の5%NaOH続いて水及びブラインで抽出した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリー蒸発(1.3グラム)でエーテルを除去することで単離した。生成物は、クロマトグラフィ(5ミリリットル/分で、シリカ99%酢酸エチル/1%NH4OH)によって更に精製した。単離収量0.78グラム(マススペクトル及びH1NMR)

工程11

[0327]

【化125】

工程10からの生成物(0.57グラム、1.02ミリモルfw558.83 グラム/モル)及び1.6グラムのヨードエタン(10.02ミリモル)をフィッシャーポータボトル中の5ミリリットルのアセトニトリル中に導入し、3日間45℃で加熱した。溶液を乾燥するまで蒸発し、5ミリリットルのクロロホルムに再溶解した。次に、エーテルをクロロホルム溶液に添加し、結果の混合液を冷却した。所望の生成物を沈殿物0.7272グラムとして単離した。(マススペクトルM-I=587.9, HNMR)

例1402

[0328]

【化126】

(4R-5)-5-[[5-[4-3, 3-5]]+n-7-(5]

) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ダイオキシドー 1-ベンゾチエピンー5-イル] フェノキシル] ペンチル] チオ] -1 H-テトラゾレ-1-酢酸

工程1 4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-フェノールの合成

600ミリリットルの乾燥トルエン中の23.66グラムの95%水素化ナトリウム (0.94モル) の攪拌溶液に100.0グラムの4ーフルオロフェノール (0.89モル) を0℃で添加した。混合液をガス発生が停止するまで90℃で1時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、400ミリリットルの乾燥トルエン中の溶液の139.71グラムの3ーメトキシベンジルクロリド (0.89モル) を添加した。24時間還流した後、混合液を室温に冷却し、500ミリリットルの水で反応を停止した。有機層を分離し、MgSO4で乾燥し、高い真空下で濃縮した。残留する出発物質を蒸留によって除去した。粗暗赤のオイルをニートなヘキサンを含む1リットルのシリカゲルの層を通じてろ過し、53.00グラム (25.6%) の生成物を桃色固体として得た。1 HNMR (CDC13) δ 3.79 (s,3H)、3.90 (s,2H)、4.58 (s,1H)、6.70-6.74 (m,1H)、6.79-6.88 (m,4H)、7.11-7.16 (m,2H)

<u>工程2 4ーフルオロー2ー((4ーメトキシフェニル)メチル)ーチオフェ</u>ノールの合成

工程 2 a チオカルバメートの合成

500ミリリットルの乾燥DMF中の50.00グラム(215.30ミリモル)の4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-フェノールの 攪拌溶液に鉱油中(279.90ミリモル)11.20グラムの60%水素化ナトリウム分散液を2℃で添加した。混合液を室温で温め、26.61グラムのジメチルチオカルバモイルクロリド(215.30ミリモル)を添加した。反応混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を氷浴中の100ミリリットルの水で反応を停止した。溶液は500ミリリットルのジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を500ミリリットルの水及び500ミリリットルのブラインで洗浄した。

エーテル溶液をMgSO4で乾燥し、溶媒を除去した。粗生成物を5%酢酸エチル/へキサンを使用して500ミリリットルのシリカゲルのプラグを通じてろ過し、48.00グラム(69.8%)の生成物を薄白色固体として得た。1 HNMR(CDC13) δ 3.21(s,3H)、3.46(s,3H)、3.80(s,3H)、3.82(s,2H)、6.78-6.86(m,3H)、6.90-7.00(m,2H)、7.09(d,J=8.7Hz,2H)

工程2b 4-フルオロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)-チオフェノールへのチオカルバメートの転位及び加水分解

200ミリリットルのジフェニールエーテル中の48.00グラム(150.29ミリモル)のチオカルバメート(工程2aから得た)の攪拌溶液を270℃で一晩還流した。溶液を室温に冷却し、2リットルのヘキサンで1リットルのシリガゲルを通じてろ過し、フェニールエーテルで除去した。転位生成物を5%酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、46.00グラム(95.8%)の生成物を薄黄色固体として得た。1 HNMR(CDC13)δ3.02(s,3H)、3.10(s,3H)、3.80(s,3H)、4.07(s,2H)、6.82-6.86(m,3H)、6.93(dt, \underline{J} =8.4Hz,2.7Hz、1H)、7.08(d, \underline{J} =8.7Hz,2H)、7.49(dd, \underline{J} =6.0Hz,8.7Hz,1H)

200ミリリットルのメタノール及び200ミリリットルのTHF中の46.00グラム(144.02ミリモル)の転位生成物(上述)の溶液に17.28グラムのNaOH(432.06ミリモル)を添加した。混合液を窒素下で一晩還流した。溶媒を蒸発し、200ミリリットルの水を添加した。水溶液を200ミリリットルのジエチルエーテルで2回洗浄し、氷浴中に入れた。水溶性混合液を濃HC1溶液でpH6に酸性化した。溶液を300ミリリットルのジエチルエーテルで2回抽出した。エーテル層をまとめ、MgSO4で乾燥し、溶媒を除去し、27.00グラム(75.5%)の生成物を茶色のオイルとして得た。1HNMR(CDC13) δ3.24(s,1H)、3.80(s,3H)、3.9(s,2H)、6.81-6.87(m,4H)、7.09(d,<u>J</u>=8.7Hz,2H)、7.23-7.33(m,1H)

工程3 ジブチル環状硫酸塩の合成

工程3a 2,2-ジブチルー1,3-プロパンジオールの合成

アセトン/ドライアイス浴中の乾燥THF(700ミリリットル)中のジブチルマロン酸(アルドリッチ 150グラム,0.55モル)の攪拌溶液に、温度を-20℃乃至0℃の間で維持しながらLAH(1 M THF)の662ミリリットルを一滴づつ添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を-20℃に冷却し、40ミリリットルの水、80ミリリットルの10%NaOH及び80ミリリットルの水を一滴づつ添加した。結果として得た懸濁液をろ過した。ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、98.4グラム(収量95%)のジオールをオイルとして得た。マススペクトルとプロトン及びカーボンNMRスペクトルは、生成物の構造と一致した。

[0329]

工程3b ジブチル環状亜硫酸塩の合成

無水塩化メチレン(500ミリリットル)中の2,2ージブチルー1,3ープロパンジオール(工程3aから得た103グラム、0.548モル)の溶液を窒素下で0℃で攪拌した。混合液に塩化チオニル(97.8グラム、0.82モル)を一滴ずつ添加し、30分以内に添加が完了したとき、5分以内に溶液は黄色、次に、黒に変色した。反応混合液を0℃で3時間攪拌した。GCは、出発物質が残留していないことを示した。混合液を氷水で2回洗浄し、次にブラインで2回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、128グラム(100%)のジブチル環状亜硫酸塩を黒色のオイルとして得た。マススペクトル(MS)は、生成物の構造と一致した。

[0330]

工程3c ジブチル環状硫酸塩へのジブチル環状亜硫酸塩の酸化

600ミリリットルのアセトニトリル及び窒素下で氷浴で冷却した500ミリリットルの水中のジブチル環状亜硫酸塩(工程3bから得た127.5グラム、0.54モル)の溶液に塩化ルテニウム(III)(1グラム)及び過ヨウ素酸ナトリウム(233グラム、1.08モル)を添加した。反応を一晩攪拌し、溶液の色が黒に変色した。GCは、出発物質が残留していないことを示した。混合

液を300ミリリットルのエーテルで抽出し、エーテル抽出液をブラインで3回 洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、セライトを通した。ろ液を真空 下で濃縮し、133グラム(97.8%)のジブチル環状硫酸塩をオイルとして 得た。プロトン及びカーボンNMRは、生成物の構造と一致した。

[0331]

工程4 アリールー3ーヒドロキシプロピルスルフィドの合成

270ミリリットル中の27.00グラム(108.73ミリモル)4-フル オロー2ー((4ーメトキシフェニル)メチル)チオフェノールの攪拌溶液に鉱 油(108.73ミリモル)中の4.35グラムの60%水素化ナトリウム分散 液を0℃で添加した。ガス発生が停止した後、29.94グラム(119.60 ミリモル) のジブチル環状硫酸塩(工程3 c から得た)を0℃で添加し、10分 間攪拌した。混合液を室温まで温め、一晩攪拌した。溶媒を蒸発し200ミリリ ットルの水を添加した。溶液を200ミリリットルのジエチルエーテルで洗浄し 、25ミリリットルの濃硫酸を添加し、2.0M溶液を生成し、一晩還流した。 溶液を酢酸エチルで抽出し、有機溶液をMgSO4 で乾燥し、真空下で濃縮した 。粗アリールー3-ヒドロキシプロピルスルフィドを8%酢酸エチル/ヘキサン を使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters, Prep500)を用いて精製し、 33.00グラム (72.5%) の生成物を薄茶のオイルとして得た。1 HNM R (CDCL₃) 0. 90 (t, J=7. 1. Hz, 6H) 1. 14-1. 3 4 (m, 12H), 2.82 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.79, (s, 3H), 4.10(s, 2H), 6.77-6.92(m, 4H), 7.09 (d, J-8.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=8.7 Hz, 5.7)Hz, 1H)

<u>工程5 エナンチオマーリッチなアリールー3-ヒドロキシプロピルスルホキ</u>シドの合成

1 リットルの塩化メチレン中の20.00グラム (47.78ミリモル)の3 ーヒドロキシプロピルスルフィド (工程4から得た)の攪拌溶液に31.50グラムの96% (1R) ー (ー)ー(8,8ージクロロー10ーカンファーースルホニル)オキサジリジン (100.34ミリモル、アルドリッチ)を2 $^{\circ}$ で添加

した。全てのオキサジリジンが溶解した後、混合液を30℃のフリーザの中に72時間入れた。溶媒を蒸発し、粗固体を1リットルのヘキサンで洗浄した。白色固体を5別しヘキサン溶液を真空下で濃縮した。粗生成オイルを15%酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルカラム(Waters, Prep500)を用いて精製し、19.00グラム(95%)のエナンチオマーリッチなアリールー3ーヒドロキシプロピルスルホキシドを無色のオイルとして得た。1 HNMR(CDCL3)の82-0.98 (m,6H)1.16-1.32 (m,12H),2.29 (d、 $_{\rm J}$ =13.8Hz,1H),2.77 (d、 $_{\rm J}$ =13.5Hz,1H),3.45 (d、 $_{\rm J}$ =12.3Hz,1H),3.69 (d、 $_{\rm J}$ =12.3Hz,1H),3.69 (d、 $_{\rm J}$ =12.3Hz,1H),7.00 (d、 $_{\rm J}$ =15.6Hz,1H),6.83-6.93 (m,3H),7.00 (d、 $_{\rm J}$ =8.1Hz,2H),7.18-7.23 (m,1H),7.99-8.04 (m,1H)。エナンチオマー過剰を5%エタノール/ヘキサンを溶出液として使用して(R,R)ーWhelk-0のカラム上のキラルHPLCによって決定した。78%エナンチオマー過剰と示し、第1の溶出ピークが主な生成物である。

[0332]

<u>工程6エナンチオマーリッチなアリール-3-プロパナールスルホキシドの合</u> 成

200ミリリットルのジメチルスルホキシド中の13.27グラムのトリエチルアミン(131.16ミリモル、アルドリッチ)の攪拌溶液に19.00グラム(43.72ミリモル)の3ーヒドロキシプロピルスルオキシド(工程5から得た)及び20.96グラムの三酸化硫黄ピリジン(131.16ミリモル、アルドリッチ)を室温で添加した。混合液を室温で48時間攪拌した後、500ミリリットルの水を混合液に添加し、勢いよく攪拌した。混合液を500ミリリットルの酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を分離し、MgSO4で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成オイルを15%酢酸エチル/ヘキサンを使用して500ミリリットルのシリカゲルカラム(Waters, Prep500)を通じてろ過し、17.30グラム(91%)のエナンチオマーリッチなアリールー3ーヒドロキシプロピルスルホキシドを明るい橙色のオイルとして得た。

[0333]

【表28】

H NMR (CDCl₁) δ 0.85-0.95 (m, δ H), 1.11-1.17 (m, δ H), 1.21-1.39 (m, δ H), 1.59-1.76 (m, δ H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.57 (d, \underline{J} = 14.1 Hz, 1H), 2.91 (d, \underline{J} = 13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (d, \underline{J} = 15.9 Hz, 1H), 4.12 (d, \underline{J} = 15.9 Hz, 1H), 5.84-6.89 (m, 3H), 7.03 (d, \underline{J} = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dt, \underline{J} = 3.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, \underline{J} = 8.7 Hz, 5.7 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H).

工程 7 <u>エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1-オキシド(</u> 4 R, 5 R)の合成

-15℃の300ミリリットルの乾燥THF中のエナンチオマーリッチなアリールー3ープロパナールスルホキシド(工程6から得た)の攪拌溶液に窒素下でTHF(1.2等量)中の48ミリリットルの1.0Mのカリウム t ーブトキシドを添加した。溶液を-15℃で4時間攪拌した。溶液を100ミリリットルの水で反応を停止し、0℃で4ミリリットルの濃HC1で中和した。THF層を分離し、MgSO4上で乾燥し、真空下で濃縮した。エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1-オキシド(4R,5R)を15%酢酸エチル/へキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィ(Waters, Prep500)によって精製し、13.44グラム(77.7%)の生成物を白色固体として得た。

[0334]

【表29】

'H NMR (CDC1,) 6 0.87-0.97 (m, 6H),

1.16-1.32 (m, 4H), 1.34-1.48 (m, 4H), 1.50-1.69 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.88 (d, \underline{J} = 13.0 Hz, 1H), 3.00 (d, \underline{J} = 13.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 6.52 (dd, \underline{J} = 9.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, \underline{J} = 9 Hz, 2H), 7.13 (dt, \underline{J} = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, \underline{J} = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (dd, \underline{J} = 8.7 Hz, 5.7 Hz, 1H).

工程8 エナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピン-1, 1-ダイオ キシド (4R, 5R) の合成

150ミリリットルの塩化メチレン中の13.44グラム(31.07ミリモル)のエナンチオマーリッチなテトラヒドベンゾチエピンー1ーオキシド(工程7から得た)の攪拌溶液に9.46グラムの68%mークロロペルオキシ安息香酸(37.28ミリモル、Sigma)を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌した後、混合液を室温に温め、4時間攪拌した。50ミリリットルの飽和Na2SO3を混合液の中に添加し、30分間攪拌した。溶液を50ミリリットルの飽和NaHCO3溶液で中和した。塩化メチレン層を分離し、MgSO4上で乾燥し、真空下で濃縮し、13.00グラム(97.5%)のエナンチオマーリッチなテトラヒドロベンゾチエピンー1,1ーダイオキシド(4R,5R)を薄黄色固体として得た。1HNMR(CDC13) & 0.89-0.95(m、6H),1.09-1.42(m,12H),2.16-2.26(m,1H),3.14(q,J=15.6Hz,1H),3.87(s,3H),4.18(s,1H),5.48(s,1H),6.54(dd,J=10.2Hz,2.4Hz,1H),6.96-7.07(m,3H),7.40(d,J=8.1Hz,2H),8.11(dd,J=8.6Hz,5.9Hz,1H)

<u>工程9 エナンチオマーリッチな7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベング</u> チエピン-1,1-ダイオキシド(4R,5R)の合成

パール反応器中の73ミリリットルのジメチルアミン (THF中2.0M、146ミリモル) 中の13.00グラム (28.98ミリモル) のエナンチオマー

[0335]

【表30】

H NMR (CDCL₁) 8 0.37-0.93 (m, 6H), 1.10-1.63 (m, 12H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.99 (d, <u>J</u> = 15.3 Hz, 1H), 3.15 (d, <u>J</u> = 15.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.11 (d, <u>J</u> = 7.5 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.99 (d, <u>J</u> = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, <u>J</u> = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, <u>J</u> = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, <u>J</u> = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, <u>J</u> = 8.7 Hz, 1H).

生成物は、5%エタノール/ヘキサンを溶出液として使用してキラルパックADカラム上のキラルHPLCによって78%エナンチオマー過剰を有すると決定した。酢酸エチル/ヘキサンからのこの固体の再結晶化は1.70グラムのラセミ生成物を得た。残留する溶液を濃縮し、再結晶化し、9.8グラムの無色固体を得た。この固体のエナンチオマー過剰を5%のエタノール/ヘキサンを溶出液として使用してキラルパックADカラム上のキラルHPLCによって決定した。これは、96%のエナンチオマー過剰を含むと示し、第1の溶出ピークが主な生成物である。

[0336]

工程 10:5-(4'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テト ラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシド(4R、5R)のジメチル化 -10 \mathbb{C} の500 \mathbb{m} \mathbb{L} の塩化メチレン中の47 \mathbb{g} (99ミリモル) のエナンチ

オマーリッチな(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピンー 1.1-ジオキシド(工程9で得られた)へ、三臭化ホウ素($2.97\,\mathrm{mL}$ 、塩化メチレン中の $1\,\mathrm{M}$ 、 $2.97\,\mathrm{s}$ リモル)を添加し、生じた溶液を $1\,\mathrm{eff}$ ($-5\,\mathrm{Cmb}$ $0\,\mathrm{C}$) 冷やして攪拌させる、または反応が終了するまで攪拌させた。反応液を $-1.0\,\mathrm{Cm}$ でトンードライアイス浴にて冷却し、 $3.00\,\mathrm{mL}$ の水でゆっくりと停止させた。混合液を $1.0\,\mathrm{Cm}$ で緩め、さらに $3.00\,\mathrm{mL}$ の飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、混合液を中和させた。水溶液層を分離し、 $3.00\,\mathrm{mL}$ の塩化メチレンで抽出し、まとめた抽出液を $2.00\,\mathrm{mL}$ の水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させた。残留物を $5.00\,\mathrm{mL}$ の酢酸エチルに溶解させ、 $5.0\,\mathrm{mL}$ の氷酢酸で $3.0\,\mathrm{cm}$ 分間室温で攪拌させた。混合液を $2.00\,\mathrm{mL}$ の水で $2\,\mathrm{cm}$ 、 $2.0\,\mathrm{cm}$ にのボラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させて粗生成の $4-\mathrm{eff}$ に、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させて粗生成の $4-\mathrm{eff}$ に、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮させて粗生成の $4-\mathrm{eff}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm}$ の所望の $2.0\,\mathrm{cm}$ に、 $2.0\,\mathrm{cm$

[0337]

【表31】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 0.84-0.97 \ (m, \ 6H) \ , \ 1.1-1.5$ (m, 10H), 1.57-1.72 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.00 (d, $J=15.3\ Hz$, 1H), 3.16 (d, $J=15.3\ Hz$, 1H), 4.11 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.02 (d, $J=2.4\ Hz$, 1H), 6.55 (dd, J=9, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, 8,7 Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.7\ Hz$, 2H), 7.91 (d, $J=9\ Hz$, 2H).

あるいは、エナンチオリッチな5-(4'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシドを、非エナンチオ選択的合成とそれに続きキラルクロマトグラフィー分離により合成した。アリール-3-ヒドロキシプロピルスルフィド(工程4にて入手)をm-クロロ過

安息香酸(工程8と同条件下であるが、2,2棟梁のmCPBA)で酸化させると、ラセミスルホン中間体を得た。そのスルホンを合成手順(工程7及び工程9と同条件下)にて行い、ラセミ5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロキシベンゾチエピン-1、1-ジオキシドを得た。適正なキラルクロマトグラフィー精製により、二つのエナンチオマーを所望のエナンチオリッチな5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1、1-ジオキシドへさらに分離した。

[0338]

工程 11:エステル中間体の合成

 $10\,\mathrm{mL}$ のジメチルホルムアミド中の1. $0\,\mathrm{g}$ (2. $18\,\mathrm{s}$ リモル)の5-(4'-ヒドロキシキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベングチエピン-1、1-ジオキシド(工程10にて入手)の溶液に、60 m g (2. $38\,\mathrm{s}$ リモル)の95%の水素化ナトリウムを添加し、10分間攪拌させた。その反応混合液に400 μ L(2. $52\,\mathrm{s}$ リモル)のベンジル2-ブロモアセテートを添加して、2時間攪拌させた。水を反応混合液に添加し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過及び溶媒を留去させて1. $30\,\mathrm{g}$ (98%収量)のエステル中間体を得た。

[0339]

【表32】

'H NMR (CDCl₃) 8

0.88-0.94 (m, 6H), 1.13-1.46 (m, 10H), 1.60-1.64 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.00 (d, J=15.1 Hz, 1H), 3.15 (c, J=15.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.9 Hz, 1H).

工程12: 酸の合成

40mLのエタノール中の1.30g(2.14ミリモル)のエステル中間体

(工程1にて入手)を炭素での10%パラジウムで、水素ガス(40psi)雰囲気下で、3時間載置させた。反応混合液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去させて、白色固体として所望のタイトル化合物を得た。

[0340]

【表33】

mp 119 - 123 °C; ¹H MMR

(CDCl₁) δ C.89-C.94 (m, δ H), 1.19-1.43 (m, 10H), 1.61-1.65 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.85 (s, δ H), 3.02 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.17 (c, J = 14.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), δ .17 (s, 1H), δ .74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), δ .99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H). HRMS. 計算 $C_{12}H_{12}NO_{5}S$: 518.2576. 結果 : 518.2599.

例1403

[0341]

【化127】

工程1:グリシンエステル中間体の合成

100mlアセトン中、6.4g(13.9ミリモル)の5-(4'-ヒドロ

キシフェニル) -7-(ijy + i) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1 -iiy + i (例 1402, 工程 10 で入手したもの)および 2.9g (21.0 ミリモル)の炭酸カリウムに、3.8g (21.0 ミリモル)のN-(クロロアセチル)グリシンエチルエステルおよび 50mg (0.14 ミリモル)のヨー化テトラブチルアンモニウムを加えた。反応物を 2 日間還流のために加熱し、周辺温度まで冷却し、2 0時間攪拌し、ついでエチルアセテートおよび水との間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 下で乾燥し、減圧下で濃縮した。50%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー(Waters Prep-500)による精製で白色泡として 7.5g (90%)のグリシンエステル中間体を得た。

[0342]

【表34】

: ::

NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.98 (m, δ H), 1.04-1.56 (m, 13H), 1.58-1.71 (m, LH), 2.14-2.29 (m, LH), 2.73 (s, δ H), 3.08 (AB_q, \mathcal{J}_{AB} = 15.3 Hz, \mathcal{J} = 48.9 Hz, 2H), 4.06-4.19 (m, δ H), 4.25 (q, \mathcal{J} = 7.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.56 (d, \mathcal{J} = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, \mathcal{J} = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.47 (d, \mathcal{J} = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, \mathcal{J} = 8.7 Hz, 1H).

工程2:酸の合成

60mLのTHFおよび60mlの水中の7.3g(12.1ミリモル)の(工程1より入手した)グリシンエステル中間体と1.5g LiOH・H2O(36.3ミリモル)の溶液を2時間45℃まで加熱した。これを次いで周辺温度 まで冷却し、1NのHClにて酸性化し、エチルアセテートおよび水との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。エチルアセテートからの再結晶化による精製にて、白色結晶固体として所望 の表題化合物5.45g(78%)を得た。

[0343]

【表35】

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.88-0.98 (m, 6H), 1.06-1.56 (m, 10H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.11 (AB_q, J_{AB} = 15.3 Hz, J = 21.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H). HRMS(ES+)

例1404

[0344]

【化128】

(4R-シス) -5-[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー1ーベン ブチエピン-5-イル]フェノキシ] 吉草酸

工程1:エステル中間体の合成

窒素下、25℃で、アセトン(10mL)中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(1.0g、2.2ミリモル、例1402,工程10で入手したもの)の溶液を粉末K2CO3(0.45g、3.3ミリモル、1.5等量)、ベンジル5-ブロモ吉草酸(0.88g、3.3ミリモル、1.5等量)および触媒量のテト

ラーnーブチルアンモニウムヨー化物(2 m g)で処理し、得られた溶液を65 \mathbb{C} にて24時間攪拌した。淡い琥珀色のスラリーを $25\mathbb{C}$ まで冷却し、真空下にて濃縮して黄色残留物を産出した。フラッシュクロマトグラフィー(2.4×30 0 c mシリカ、20-40% E t OA c / へキサン)による精製にて、無着色油としてエステル中間体(<math>1.2 g、86%)を得た。

[0345]

【表36】

'H NMR

(CDCl₃) δ 0.91 (m, 6H), 1.11-1.47 (br m, 10H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 47.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 $C_{36}H_{51}NO_6S$: 650.3515. 結果 : 650.3473.

工程2:酸の合成

25 ℃で、エタノール(7.5 mL)中のエステル中間体(0.99 g、1.5 以上ル、工程1より入手したもの)の溶液を炭素上の5%パラジウム(0.15 g、10 w t %)にて処理し、ついで水素バルーンを介した H_2 の気圧下(1気圧)攪拌した。4時間の総反応時間の間10分ごとに、水素ガスを1分間スラリーを通してバブルした。このスラリーを N_2 の環境下に置き、窒素を10分間反応混合液を通してバブルした。混合物液をセライト(Celite (登録商標))(10 g)のプラグを通してろ過し、減圧下にて濃縮して白色泡を得た。フラッシュクロマトグラフィー(2.6 × 25 c m シリカ、1.5% E t O H CH_2 Cl_2)による精製で、白色泡として所望の表題化合物(0.54 g、63%)を得た。

[0346]

【表37】

mp: 76-79 °C;

H NMR (CDCl₁) 6 0.90 (m, 6H), 1.10-1.46 (br m, 10H), 1.62 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 49.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (m, 5H), 7.39 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C₁₁H₄₅NC₆S: 560.3046. 結果: 560.3043.

例1405

[0347]

【化129】

(4R-シス) - 4 - [4 - [3, 3-ジブチル-7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベン ゾチエピン-5-イル] フェノキシ-1-ブタンスルホンアミド

工程1:スルホン酸中間体の合成

窒素下25℃で、アセトン(35 mL)中の7.4 g(16.1 ミリモル)の5-(4'-) ドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1- ジオキシド(例1402、工程10 で入手したもの)の溶液を、粉末炭酸カリウム(3.3 g、24.1 ミリモル、1.5 等量)および1, 4- ブタンスルトン(2.5 mL、24.1 ミリモル、1.5 等量)にて処理し、攪拌して64 時間65℃にて加熱した。均質な混合液を得るまで、この溶液を25℃まで冷却させ、水(50 mL)を加えることで急冷した。透明で無色の

溶液を30分間以上0℃まで冷却した4NのHC1溶液へ滴下して加えた。混合液を4時間激しく攪拌し、ついで周囲の温度まで暖め、さらに16時間攪拌した。得られた白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下にて乾燥させて、白色固体として8.8g(92%)の望ましいスルホン酸を産出した。この白色固体の一部分を $CH_3CN/$ へキサンから再結晶し、無色針状結晶体として望ましいスルホン酸を得た。mp229-236℃(分解)

[0348]

【表38】

"H NMR (DMSO-d_s) 6 0.82 (m, 6H), 1.02-1.33 (DT m, 10H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.98 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H); 元素分析. 計算 C₁₀H₄₅NO₇S₂: C, 60.48; H, 7.61; N, 2.35. 結果: C, 60.53; H, 7.70; N, 2.42.

<u>工程2:7-(ジメチルアミノ)-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシー</u> 1-ブタンスルホンアミドの合成

10mLのCH2Cl2中の1.12g(1.88ミリモル)の(工程1で入手した)スルホン酸の溶液に、785mg(3.77ミリモル)PCl5を加え、1時間攪拌した。水を加え、混合物を抽出し、ブラインで洗浄した。MgSO4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残余物に30mLのジオキサン中の0.5MNH3を加え、16時間攪拌した。沈殿物を濾過し、溶媒を蒸発させた。残余物をMPLC(ヘキサン中33% EtOAc)によって精製し、ベージュ色固体として所望の表題化合物(125mg、11%)を得た。

[0349]

【表39】

'H NMR (CDC1,) 8 0.85-0.93

(m, 5H), 1.13-1.59 (m, 10H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.94-2.20 (m, 5H), 2.32 (s, 6H), 2.99 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.15 (c, J = 15.3 Hz, 1H), 3.23 (c, J = 7.7 Hz, 2H), 4.03 (c, J = 5.8 Hz, 2H), 4.08-4.10 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H). HPMS. 計算 $C_{10}H_{47}N_{2}O_{5}S_{2}$: 595.2876. 結果: 595.2874.

例1406

[0350]

【化130】

工程1:ジメシレート中間体の合成

50mLトリエチルアミンおよび200mL塩化メチレン中の5.0g(65.7ミリモル)の1,3-プロパンジオールの冷却した(-20℃)溶液に、15.8g(137.9ミリモル)の塩化メタンスルホニルを加えた。混合液を30分間攪拌し、ついで周辺温度まで暖め、エチルアセテートと1NのHC1との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、透明な黄色がかった油として13.5g(89%)のジメシレート

中間体を得た。

¹ H NMR (CDCL₃) δ 2. 12 (ρ 4 ν 7 ν 1, J=4. 5Hz, 4H) 、3. 58 (s, 6H) 、4. 38 (t, J=5. 4Hz) 。

[0351]

工程2:プロピルメレラート中間体の合成

 $50\,\mathrm{mL}$ のアセトン中の2. $4\,\mathrm{g}$ (5. $2\,\mathrm{sJ}$ モル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1402,工程10で入手したもの)および6.0 g (26.1 sJ ミリモル)のジメシレート中間体(工程1より入手したもの)に3.6 g (26.1 sJ ミリモル)の K_2 CO3を加えた。反応液を一晩還流のために加熱し、ついで周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮した。残余物をエチルアセテートおよび水間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 M_{g} SO4 上で乾燥させ、真空下にて濃縮した。36%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー(Waters-Prep 500)による精製で、白色泡として2.8 g (90%)のプロピルメシレート中間体を産出した。

[0352]

【表40】

"H NMR (CDCl₁) & 0.86-

0.95 (m, 6H), 1.06-1.52 (m, 10H), 1.57-1.70 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.08 (AB_q, J_{NB} = 15.0 Hz, J = 46.9 Hz, 4.09-4.13 (m, 3H), 4.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程3:第四級塩の合成

 $20\,\mathrm{mL}$ 中の $1.2\,\mathrm{g}$ ($2.0\,\mathrm{s}$ リモル)のプロピルメシレート中間体(工程 2 から入手したもの)の溶液に $0.3\,\mathrm{g}$ ($2.9\,\mathrm{s}$ リモル)の1,4-ジアザビシクロ [2,2,2]オクタン (DABCO)を加えた。反応混合液を3 時間 6 0 \mathbb{C} にて攪拌し、ついで周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮した。塩化メチレ

ン/エチルエーテルでの粉砕による精製で、白色固体として1.3 g (91%) の所望の表題化合物を得た。mp. (dec) 230-235 $^{\circ}$ C。

[0353]

【表41】

"H NMR (CDCl₃) & 0.86-0.95 (m, 6H), 1.04-1.52 (m, 10H), 1.57-1.70 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.09 (AB_q, J_{AB} = 15.6 H_Z, J = 42.2 H_Z, 2H) 3.22-3.32 (m, 6H), 3.56-3.66 (m, 6H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.06-4.17 9m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 H_Z, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 H_Z, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 H_Z, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 H_Z, 1H). MS (ES+) m/e 612.4. HRMS (ES+) 計算 C₁₅H₅₄N₃O₄S*: 612.3835. 結果: 612.3840.

例1407

[0354]

【化131】

(4R-シス) -1-[3-[4-[3, 3-ジブチルー7-(ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー1ーベングチエピンー5ーイル]フェノキシ]プロピル]ー4ーアザー1ーアグニアビシクロ[2, 2, 2]オクタン、4ーメチルベンゼンスルホン酸(塩)

工程1:プロピルトシレート中間体の合成

窒素下25℃で、アセトン(100mL)中の5-(4'-ヒドロキシフェニ

ル) -7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(5.0g、10.9ミリモル、例1402、工程10で入手したもの)を、粉末 K_2 CO_3 (3.8g、27.2ミリモル、2.5等量)および1,3-プロパンジオールジーp-トシレート(13.0g、32.6ミリモル、3.0等量)で処理し、得られた混合液を21時間65でで攪拌した。クリーム着色スラリーを25でまで冷却し、焼結化ガラス漏斗を通して濾過した。濾過物を濃縮し、残余物をEtOAc(150mL)に溶解した。有機層を飽和水和 $NaHCO3(2\times150mL)$ および飽和水和 $NaC1(2\times150mL)$ で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空下にて濃縮し、淡いオレンジ色油を産生した。フラッシュクロマトグラフィー($4.4\times35cm$ シリカ、20-30% EtOAc/ヘキサン)による精製で白色泡としてプロピルトシレート中間体(6.0g、80%)を産出した。

[0355]

【表42】

'H

NMR (CDCl₃) δ 0.91 (m, δ H), 1.11-1.47 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, δ H), 3.06 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 49.0 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程 2:第四級塩の合成

窒素下25℃にて、アセトニトリル(15 mL)中のプロピルトシレート中間体(1.05 g、1.56 ミリモル、工程1 より入手したもの)の溶液をジアザジシクロ [2,2,2] オクタン(DABCO、0.26 g、2.34 ミリモル、1.5 等量)で処理し、6 時間50℃にて、ついで14 時間25℃にて攪拌した。淡い琥珀色溶液を25℃まで冷却し、減圧下にて濃縮し、琥珀色油を産出した。残余物を最小量のC H $_2$ C $_12$ (5 mL) に溶解し、4 時間激しく攪拌しな

がらE t $_2$ O $(100 \, mL)$ にて希釈し、その間に白色固体が沈殿した。この白色固体を回収し(E t $_2$ O洗浄)、白色非晶質固体として所望の表題化合物(1 . 11g、90%)を得た。<math>mp 136. 5-142 C (分解)

[0356]

【表43】

例1408

[0357]

【化132】

(4R-シス) -1 - [4-[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1 -ベンゾチエピン-5-イル] フェノキシ] ブチル] -4-アザ-1-アゾニアビシクロ [2, 2, 2] オクタンメタンスルホン酸(塩)

工程1:ブチルメシレート中間体の合成

20mLのアセトン中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(実施例1402、工程10より入手したもの)1.00g(2.18ミリモル)、ブスルファン2.68g(10.88ミリモル)、および炭酸カリウム1.50g(10.88ミリモル)の混合物を一晩還流で攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、未精製物を30mLのエチルアセテートに溶解した。不溶物固体を濾過して除き、濾過液を減圧下にて濃縮した。得られた白色泡をシリカゲルカラムを通してクロマトグラムし、30%エチルアセテート/ヘキサンにて溶出し、白色固体として1.02g(77%)のブチルメシレート中間体を得た。

[0358]

【表44】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (m, 6H), 1.20-1.67 (m, 12H), 1.98 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.08 (ABq, 2H), 4.05 (t, J = 5.55 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 6.90 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

工程2:エステル中間体の合成

 $10\,\mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の $520\,\mathrm{mg}$ (0.85ミリモル)ブチルメシレート中間体 (工程 $1\,\mathrm{で}$ 入手したもの)および $191\,\mathrm{mg}$ (1.71ミリモル) DABCOの溶液を $80\,\mathrm{C}$ にて4時間攪拌した。反応混合液を減圧下にて濃縮し、白色泡を得た。この泡を粉砕し、エーテルで洗浄した。固体を濾過で取り除き、減圧下にて乾燥し、白色固体として塩化メチレンおよびアセトンからの再結晶による $540\,\mathrm{mg}$ (88%)の所望の表題化合物を得た。

[0359]

【表45】

mp 243-251 °C; 'H NMR (CDCl₁) 8 0.91 (m, 5H), 1.14-1.47 (m, 14H), 1.63 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.07 (ABq, 2H), 3.26 (t, J=7.1 Hz, 5H), 3.60 (m, 8H), 4.08 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H).

例1409

[0360]

【化133】

工程1:プロピルトシラート中間体の合成

窒素下25℃にて、アセトン(100mL)中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベングチエピン-1、<math>1-ジオキシド(5.0g、10.9mol、例1402、工程10より入手したもの)を、粉末 K_2 CO3(3.8g、27.2ミリモル、2.5等量)と1,4-ブタンジオールジーp-トシレート(13.0g、32.6ミリモル、3.0等量)にて処理し、得られた溶液を65℃にて21時間攪拌した。クリーム着色スラリ

ーを25℃まで冷却し、焼結化ガラス漏斗を通して濾過した。濾過液を濃縮し、残余物をEtOAc(150mL)に溶解した。有機層を飽和水溶性 $NaHCOs(2\times150mL)$ が設定を使いる $Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。抽出物を乾燥させ($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 は出物を乾燥させ($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 は出物を乾燥させ($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 で洗浄した。 フラッシュクロマトグラフィー($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 フラッシュクロマトグラフィー($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 $Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 は出物を乾燥させ($Cl(2\times150mL)$ で洗浄した。 はいました。 はいまた。 はい

[0361]

【表46】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (m, 6H), 1.10-1.44 (br m, 10H), 1.61 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.03 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 46.3 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (m, 1H).

工程2:第四級塩の合成

窒素下25℃にて、アセトニトリル(100mL)中のプロピルトシラート中間体(5.8g、8.5ミリモル、工程1より入手したもの)の溶液をジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO、1.1g、10.1ミリモル、1.2等量)で処理し、6時間45℃にて攪拌した。淡い黄色溶液を25℃まで冷却し、減圧下にて濃縮し、オフホワイトの固体を産出した。残余物を最小量のCH2Cl2(5mL)に溶解し、3時間激しく攪拌しながらEt2O(100mL)にて希釈し、その間に白色固体が沈殿した。この白色固体を回収し、EtOAc/ヘキサンより再結晶し、無色針状結晶体として所望の表題化合物(5.7g、85%)を得た。mp223-231℃(分解)

[0362]

【表47】

"H NMR (CDCl₃) & 0.86 (m, 6H), 1.09-1.43 (br m, 12H), 1.61-1.90 (br m, 5H), 2.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 3.03 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 30.0 Hz, 2H), 3.05 (br s, 6H), 3.37 (br s, 6H), 3.89 (m, 2H), 4.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C₁₆H₅₆N₁O₄S: 626.3992. 結果: 626.3994. 元素分析. 計算 C₄₃H₅₃N₃O₇S₂: C, 64.71; H, 7.96; N, 5.27. 結果: C, 64.36; H, 8.10; N, 5.32.

例1410

【化134】

 $10\,\mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の $1\,\mathrm{g}$ (1. $6\,4\,\mathrm{s}$ リモル) のブチルメシラート中間体 (例 $1\,4\,0\,8$ 、工程 $1\,\mathrm{s}$ り入手したもの) および $1\,5\,\mathrm{mL}$ のトリエチルアミンの溶液を $2\,\mathrm{H}$ 間 $5\,0\,\mathrm{C}$ で熱した。溶媒を蒸発させ、残余物をエーテルおよびエチルアセテートにて粉砕し、半固体として $5\,0\,0\,\mathrm{mg}$ (43%) の産生物を得た。

[0363]

【表48】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8 (m, 6 H), 1-1.6 (m, 24 H), 2.1 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H), 2.7 (s, 6 H), 2.9 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.0 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.3 (m, 8 H), 4.0 (m, 4 H), 5.3 (s, 1 H), 5.9 (s, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 6.8 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.4 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.8 (d, J = 7 Hz, 1 H). MS m/e 615.

例1411

[0364]

【化135】

(4R-シス)-1-[4-[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ブチル]-3-ヒドロキシピリジニウムメタンスルホン酸(塩)

 $1 \, \mathrm{mL}$ のジメチルホルムアミド中の $1 \, \mathrm{g}$ (1.64ミリモル)のブチルメシラート中間体 (例 $1 \, 4 \, 0 \, 8$ 、工程 $1 \, \mathrm{L}$ 5)入手したもの)および $2 \, 3 \, 4 \, \mathrm{mg}$ (2.46ミリモル)の $3 - \mathrm{E}$ ドロキシピリジンの溶液を $7 \, 0 \, \mathrm{C}$ にて $2 \, 0$ 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残余物をエーテルおよびエチルアセテートにて粉砕し、半固体として $9 \, 9 \, 0 \, \mathrm{mg}$ (86%)の産生物を産出した。

[0365]

【表49】

'H NMR (CDCl₃) δ

0.9 (m, 6 H), 1-1.5 (m, 10 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2-2.4 (m, 3 H), 2.9 (s, 6 H), 3.1 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.2 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4.1 (m, 3 H), 4.7 (m, 2 H), 5.5 (s, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.4 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.7 (m, 1 H), 8.0 (m, 2 H), 8.2 (m, 1 H), 9.1 (s, 1 H). MS m/e 609.

例1412

[0366]

【化136】

(4R-シス) - 1 - [5 - [4 - [3, 3 - ジブチルー 7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロー 4 - ヒドロキシー 1, 1 - ジオキシドー 1 - ベンゾチエピンー 5 - イル] フェノキシ] ペンチル] キノリニウムメタンスルホン酸(塩)

工程1:ペンチルメシレート中間体の合成

22 mLoDMF中の231 mg (5. $79 \approx \text{J}$ モル、60%分散液)のNa Hの攪拌溶液に、2.05 g (4. $45 \approx \text{J}$ モル)の5-(4'-L ドロキシフェニル)-7-(ジメチルア \approx ノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1 、1- ジオキシド (例 1402、工程 10 より入手したもの)を加え、得られた溶液を周囲温度にて1時間攪拌した。この混合液に、18.02 g (55. $63 \approx \text{J}$ モル)の1、5- ジョードペンタンを加え、溶液を周囲温度にて一晩攪拌した。DMFを高圧によって取り除き、残余物をエチルアセテートで抽出し、ブラインで洗浄

した。抽出物をMgSO4上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、ペンチルメシレート中間体を得た。

[0367]

【表50】

"H NMR (CDCl₁) 8 0.90(q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6h), 3.0 (q, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程2:第四級塩の合成

1. $0g(1.53 \le y \le w)$ のペンチルメシラート中間体(工程1で入手したもの)に3. $94g(30.5 \le y \le w)$ のキノリンおよび30mLのアセトニトリルを加えた。この溶液を窒素下45 $^{\circ}$ にて 10 日間加熱した。濃縮した残余物を逆相 $^{\circ}$ にて 18 カラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた物質をイオン交換クロマトグラフィーにてそのメシレートアニオンへ交換し、固体として所望の表題化合物を得た。mp136 $^{\circ}$

[0368]

【表51】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95(q, 6H), 1.05-2.25 (m, 18H), 2.8 (s, 9H), 3.0 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.28 (t, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.2 (t, 2H), 8.3 (q, 2H), 8.98 (d, 1H), 10.2 (d, 1H). HRMS. 計算 C₄₀H₅₃N₂O₄S: 657.3726. 結果: 657.3736. 元素分析。 計算 C₄₀H₅₃N₂O₄S. CH₃O₃S: C, 65.40; H, 7.50; N, 3.72; S, 8.52. 結果: C, 62.9; H, 7.42; N, 3.56; S, 8.41.

例1413

[0369] [化137]

(4S-シス) - [5-[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー1ーベングチエピン-5-イル] フェノキシ] ペンチル] プロパン二酸(塩)

工程1:臭化ペンチル中間体の合成

85mL DMF中の0.63g(15.72ミリモル、60%分散液)のNaHの攪拌溶液に、6.0g(13.1ミリモル)の5-(4'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1ージオキシド(例1402、工程10より入手したもの)を加え、得られた溶液を周囲温度にて1時間攪拌した。この溶液に、37.7g(163.75ミリモル)の1,5ージブロモペンタンを加え、混合液を周囲温度にて一晩攪拌した。DMFを減圧下にて留去し、残余物をエチレンアセテートにて抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物をMgSO4上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、臭化ペンチル中間体を得た。

[0370]

【表52】

"H NMR (CDCl₃) & 0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程 2: ジベンジルエステル中間体の合成

0℃にて、27 mLのTHF中の59 mg(1.476 ミリモル、60 %調剤) NaHと9 mLのDMFの混合液に、0.84 g(2.952 ミリモル)のジベンジルマロネート(アルドリッチ社製)を加え、得られた溶液を周囲温度にて15 分間攪拌した。この溶液に0.5987 g(0.984 ミリモル)の臭化ペンチル中間体を加え、混合液を80 ℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残余物を塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物をMgSO4上で乾燥させ、濃縮した残余物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ジベンジルエステル中間体を得た。

[0371]

【表53】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 19H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 1H), 3.9 (t, 2H), 4.1 (d, 1H), 5.18 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 12H), 7.85 (d, 1H).

工程3:ジアシッドの合成

 $30\,\mathrm{mL}$ のエタノール中の $0.539\,\mathrm{g}$ ($0.664\,\mathrm{s}$ リモル)のジベンジルエステル中間体(工程 $2\,\mathrm{v}$ 入手したもの)と $25\,\mathrm{mg}$ の $10\,\mathrm{wPd}$ / Cの懸濁液を、 $20\,\mathrm{ps}$ iの水素ガス下、周囲温度にて $2\,\mathrm{th}$ 間攪拌した。結晶を濾過して除き、濾液を濃縮して、固体として所望の表題化合物を得た。

[0372]

【表54】

"H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (d, 6H), 1.05-2.2 (m, 20H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.85 (d, 1H). HRMS. 計算 C₁₄H₄₉NO₈S: 632.3257. 結果: 632.3264. 元素分析。 計算 C₁₄H₄₉NO₈S: C, 64.63; H, 7.82; N, 2.22; S, 5.08. 結果: C, 63.82; H, 7.89; N, 2.14; S, 4.93.

例1414

[0373]

【化138】

工程1:ヨー化ペンチル中間体の合成

100mLのジメチルホルムアミド中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(3g、6.53ミリモル、例1402、工程10より入手したもの)に198mg(7.83ミリモル)の95%水酸化ナトリウムを加えた。この混合液を室温にて15分間攪拌し、ジョードペンタンを加えた。室温にて1時間後、この混合液をエチルアセテートおよび水中に希釈した。水層をエチルアセテートで抽出し、一緒にした有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。残余物をシリカゲル上でクロマトグラムし、ヘキサン/エチルアセテート(1/5)にて溶出し、2.92g(4.46ミリモル)のヨー化ペンチル中間体を得た。

[0374]

【表55】

'H MMR (CDCl,)

 $\hat{0}$ 0.9 (m, 6 H), 1-1.5 (m, 11 H), 1.6 (m, 3 H), 1.8 (m, 4 H), 2.2 (m, 1 H), 2.8 (s, 6 H), 3.0 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.2 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 4.1 (s, 1 H), 5.5 (s, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.4 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.9 (d, J = 7 Hz, 1 H).

工程2:アミンの合成

 $3 \, \mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の $5 \, 5 \, 0 \, \mathrm{mg}$ (0. $7 \, 6 \, \mathrm{s}$ リモル)のョー化ペンチル中間体(工程 $1 \, \mathrm{kc}$ にて入手したもの)および $2 \, 7 \, \mathrm{9} \, \mathrm{mg}$ (3. $8 \, 1 \, \mathrm{s}$ リモル)のジェチルアミンの溶液を $1 \, 0 \, 0$ でにて一晩攪拌した。この混合液を減圧下にて濃縮し、黄色がかった褐色の泡を産出した。この泡を $1 \, 0 \, \mathrm{mL}$ のエチルアセテート中に溶解し、 $5 \, 0 \, \mathrm{mL}$ の飽和炭酸ナトリウム溶液で二回洗浄した。エチルアセテート層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して黄色泡状固体として $3 \, 9 \, 0 \, \mathrm{mg}$ (85%)の所望の表題化合物を産出した。

[0375]

【表56】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (m, 6H), 1.20-1.47 (m, 12H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 12H), 3.07 (ABq, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

例1415

[0376]

【化139】

(4R-シス) - N - (カルボキシメチル) - N - [5 - [4 - [3, 3 - ジブチルー7 - (ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロー4 - ヒドロキシー1, 1 - ジオキシドー1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] ペンチル] グリシン

工程1:ジエステル中間体の合成

8. $6g(14.1 \le y \le n)$ の臭化ペンチル中間体(例 1413、工程 1 で 入手したもの)、65g(0.35mo1) のジエチルアミノジアセテートおよび $7.5g(71 \le y \le n)$ の無水Na2CO3の混合液を160 Cにて 3 時間 攪拌した。反応混合液を水で希釈して、塩化メチレンにて抽出した。揮発物を減圧下にて留去し、9.6g(95%) のジエステル中間体を得た。1 H NMR スペクトルは構造と一致した。MS (M+H) m/e 717。

[0377]

工程2:ジアシッドの合成

THF (75mL) および水 (50mL) 中のジエステル中間体 (工程1から入手したもの) および2. 7g (64. 3ミリモル) のLiOHを40 $^{\circ}$ にて18時間攪拌した。反応混合液を1% HC1にて酸性化し、ジクロロメタンにて抽出した。残余物をヘキサンで粉砕し、濾過して、固体として8.9g (93%) の所望の表題化合物を得た。mp 148-162 $^{\circ}$ 。

[0378]

【表57】

H NMR (CD₁OD) 8 0.92 (t, 6H), 1.1-1.9 (m, 31H), 2.15 (t, 1H), 2.8(s, 6H), 3.15 (ABq, 2H), 3.75(m, 1H), 4.1 (m, 6H), 5.3(s, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0(d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 1H); MS (M+H) m/e 651.元素分析 計算 [C₁₅H₅₂N₂O₄S + 1.5H₂O]: C,61.11; H,8.05; N,4.07; S,4.66. 結果: C,61.00; H,7.72; N,3.89; S,4.47.

例1416

[0379]

【化140】

 $(4R-\nu z) - 5 - [4 - [[5 - [ビz [2 - (ジェチルアミノ) ェチル] アミノ] ペンチル] オキシ] フェニル] <math>-3$, $3 - \widetilde{\nu} \widetilde{\nu} + \nu - 7 - (\widetilde{\nu} \times + \nu)$ ミノ) -2, 3, 4, $5 - \overline{\nu} + \overline{\nu} + \overline{\nu} + \overline{\nu}$ $1 - \widetilde{\nu} + \overline{\nu}$

N, N, N', N', ーテトラエチルジエチレントリアミン中の1gのヨー化ペンチル中間体(1.53ミリモル、例1414、工程1より入手したもの)の溶液を80℃にて4時間加熱した。この混合液をエチレンアセテートおよび飽和NaHCO3に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、マグネシウム上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。残余物を逆相カラムクロマトグラフィーにて精製した。産生物を含む画分を減圧下にて濃縮し、エチルアセテートに溶解し、飽和NaHCO3にて洗浄した。残余物を乾燥させ、減圧下で濃縮し、濃油として840mg(74%)の所望の表題化合物を産出した。

[0380]

【表58】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8 (m, δ H), 1-1.6 (m, 28 H), 1.8 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 2.5 (m, 18 H), 2.7 (s, δ H), 2.9 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.1 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 4.1 (s, 1 H), 5.4 (s, 1 H), δ .0 (s, 1 H), δ .4 (m, 1 H), δ .9 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.4 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.8 (d, J = 7 Hz, 1 H). MS (M+H) m/e 743.

例1417

[0381]

【化141】

1gのヨー化ペンチル中間体(1.53ミリモル、例1414, 工程1より入手したもの)および3.4g(30.6ミリモル)のヒスタミンの溶液を 50° にて17時間加熱した。混合液をエチルアセテートおよび飽和 $NaHCO_3$ に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空下にて濃縮した。残余物をエーテルで粉砕し、半固体として588mg(60%)の所望の表題化合物を産出した。

en enga

[0382]

【表59】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (m, 6 H), 1-1.7 (m, 14 H), 1.9 (m, 3 H), 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2.8 (s, 6 H), 3.0 (m, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 4.1 (m, 3 H), 5.5 (s, 1 H), 6.0 (s, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.4 (m, 3 H), 7.9 (d, J = 8 Hz, 1 H). MS (M+H) m/e 639.

例1418

[0383]

【化142】

工程1:臭化ペンチル中間体の合成

30mLのDMF中の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(1.680g、3.66ミリモル、例1402、工程10より入手したもの)と水酸化ナトリウム(0.250g、6.25ミリモル)の混合液を窒素下、100mLの乾燥丸底フラスコ内で攪拌した。この溶液に、1,5-ジブロモペンタン(6.0mL/44.0ミリモル)を加え、得られた混合液を18時間攪拌した。この反応物をブ

ライン(100mL)および H_2O (20mL)で希釈し、混合液をEtOAc($3\times50mL$)で抽出した。有機層をまとめ、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過して減圧下にて濃縮した。20%EtOAc/へキサンで溶出したシリカゲルを通した濾過、および減圧下で蒸発による精製で、白色泡状固体として臭化ペンチル中間体(1.783g、80%)を得た。

[0384]

【表60】

'H NMR (CDCl₃) δ

0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.56 (m, 10H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.78-2.03 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.05 (ABq, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.88 (d, 1H).

工程2:モノ第四級塩の合成

 $30\,\mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の臭化ペンチル中間体($0.853\,\mathrm{g}$ 、 $1.40\,\mathrm{s}$ リモル、工程1にて入手したもの)、N,N,N,N',N'ーテトラメチルエチレンジアミン($1.0\,\mathrm{mL}/6.62\,\mathrm{s}$ リモル)の混合液を $40\,\mathrm{C}$ にて $12\,\mathrm{b}$ 間攪拌し、反応混合液を減圧下にて濃縮し、オフホワイトの泡状固体($1.052\,\mathrm{g}$)を得た。未精製産生物をアセトニトリル($1.5\,\mathrm{mL}$)に溶解し、エチルエーテルで粉砕した。溶媒をデカントし、粘着性固体を産出した。この粉砕方法を $2\,\mathrm{e}$ 回繰り返し、得られた粘着性固体を減圧下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体としてモノー第四級塩($0.951\,\mathrm{g}$ 、94%)を得た。

[0385]

【表61】

'H NMR (CDCl₃) δ 0.81

(t, 6H), 0.96-1.64 (m, 13H), 1.62-1.85 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.67 (t, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.98 (ABq, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.01 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.77 (d, 1H).

工程3:ジ第四級塩の合成

モノー第四級塩(0.933g、1.29ミリモル、工程2から入手したもの)、ヨードエタン(0.300mL/3.75ミリモル)およびアセトニトリル(30.0mL)を40ェフィッシャーポーター瓶中で混合した。この反応容器を窒素で浄化し、密封し、磁気スターラーを装着し、50 でまで加熱した。 24時間後、反応混合液を周辺温度まで冷却し、減圧下にて濃縮し、黄色泡状固体(1.166g)を得た。この固体を塩化メチレン/アセトニトリルに溶解し、エチルエーテルで沈殿させた。0 でまで一晩冷却した後、えられた固体を濾過し、エチルエーテルで洗浄して減圧下にて濃縮し、オフホワイト固体としてジ第4級塩(1.046g、92%)を産出した。

[0386]

【表62】

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.59 (t, 6H), 0.70-1.10 (m, 9H), 1.16 (t, 3H), 1.22-1.80 (m, 9H), 2.42 (s, 6H), 2.78 (d, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.02 (s, 6H), 3.22-3.37 (m, 4H), 3.63-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 4H), 4.93 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.40 (d, 1H).

工程4:第四級二塩化物塩の合成

ョー化臭化塩(工程3から入手したもの)を、Biorad AG 2X8樹脂を用い、70% H2O/アセトニトリルで溶出することでその相当する二塩化物へ変換し、白色泡状固体として、所望の表題化合物(0.746g、84%

)を得た。mp 1 9 3. 0 - 1 9 7. 0 °C 1 H NMR (CD 3 OD) δ 0 . 5 9 (t、J=6.0Hz、6H)、0.70-1.12 (m、9H)、1.16 (t、J=6.6Hz、3H)、1.24-1.90 (m、9H)、2.5 0 (s、6H)、2.78 (s、2H)、3.08 (s、6H)、3.11 (s、6H)、3.24-3.50 (m、4H)、3.68 (s、2H)、3.81 (s、2H)、4.16 (s、4H)、5.02 (s、1H)、5.72 (s、1H)、6.19 (d、J=8.4Hz、1H))6.61 (d、J=8.1Hz、2H))7.10 (d、J=7.8Hz、2H)、7.46 (d、J=8.7Hz、1H)、HRMS。計算値C39H67N3O4SC1:708.45 41.結果:708.4598.

例1419

[0387]

【化143】

 $5\,\mathrm{m\,L}$ のアセトニトリル中、臭化ペンチル中間体($1.002\,\mathrm{g}$ 、1.64ミリモル、例1418、工程1から入手したもの)およびN, N, N, N, N ーテトラメチルー1, 6ーヘキサンジアミン($0.100\,\mathrm{g}$ 、0.580ミリモル)

を4オンスのフィッシャーポーター瓶中に載置した。反応容器を窒素で浄化し、密封し、磁気スターラーを装備し、50℃まで熱し、15時間後、反応混合液を周辺温度まで冷却し、真空下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体(1.141g)を得た。この固体をアセトニトリル中に溶解し、エチルエーテルにて沈殿した。0℃まで冷却後、溶媒をデカントし、粘着性オフホワイト固体を産出した。この粉砕方法を繰り返し、得られた粘着性固体を減圧下にて濃縮し、オフホワイト泡状固体として望ましいジブロミド塩(0.843g、定量可能)を得た。

[0388]

【表63】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (m, 12H), 1.01-1.70 (m, 30H), 1.76-2.08 (m, 12H), 2.18 (τ , J = 12.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 12H), 3.03 (ABq, 4H), 3.35 (s, 12H), 3.52 (br s, 6H), 3.72 (br s, 4H), 3.97 (br s, 4H), 4.08 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

ジブロマイド塩を、Biorad AG 2X8樹脂を用い、 $70\%H_2O/CH_3CN$ にて溶出してその相当するジクロリド塩に変換し、白色泡状固体として所望の表題化合物(0.676g、86%)を得た。mp178.0-182.0℃

[0389]

【表64】

 1 H NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.90 (m, 12H), 1.01-1.70 (m, 30H), 1.75-2.06 (m, 12H), 2.16 (t, J=12.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 12H), 3.03 (ABq, 4H), 3.33 (s, 12H), 3.49 (br s, 6H), 3.70 (br s, 4H), 3.96 (t, J=5.4 Hz, 4H), 4.08 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.986 (s, 1H), 5.993 (s, 1H), 6.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 4H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2 H). HRMS. 計算 $C_{16}H_{58}N_2O_4S$: 614.4118. 結果: 614.4148.

例1420

[0390]

【化144】

(4R-シス) - 3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロー5-[4-[[5-(1H-テトラゾール-5-イル) ペンチル] オキシ] フェニル] -1-ベンゾチエピン-4-オール 1, <math>1-ジオキシド

工程1:臭化ペンチル中間体の合成

150mLのDMF中の1.01g(25.4ミリモル、60%油分散)の攪拌懸濁液へ、分割して9.0g(19.5ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1ージオキシド(例1402、工程10より入手したもの)を加えた。30分後、反応液を水浴(15℃)中で冷却し、4.48g(195ミリモル)の1,5ージブロモプロパンを加えた。反応液を周囲温度で1.5時間攪拌し、50mLの飽和NH4C1にて急冷した。反応液をエチルアセテートにて希釈し、水、塩水で洗浄し、MgSO4上で乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮した。25%エチルアセテート/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー(Water-Prep500)による精製で、無色泡として10.17g(85%)の臭化ペンチル中間体を産出した。mp65-70℃。

[0391]

【表65】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 0.84-0.98 \ (M, \ 6H) \, ,$ $1.04-1.52 \ (m, \ 10H) \, , \ 1.58-1.65 \ (m, \ 3H) \, , \ 1.82 \ (p, \ J=6.8 \ Hz, \ 2H) \, , \ 1.94 \ (p, \ J=7.0 \ Hz, \ 2H) \, , \ 2.12-2.26 \ (m, \ 1H) \, ,$ $2.82 \ (s, \ 6H) \, , \ 3.06 \ (AB_{q}, \ J_{AB} = 15.2 \, , \ 45.3 \ Hz \, , \ 2H) \, , \ 3.44 \ (t, \ J=6.7 \ Hz, \ 2H) \, , \ 3.99 \ (t, \ J=6.3 \ Hz, \ 2H) \, , \ 4.10 \ (s, \ 1H) \, , \ 5.47 \ (s, \ 1H) \, , \ 6.15 \ (d; \ J=2.7 \ Hz, \ 1H) \, , \ 6.68 \ (dd, \ J=2.5, \ 8.4 \ Hz, \ 1H) \, , \ 6.91 \ (d, \ J=8.4 \ Hz, \ 2H) \, , \ 7.39 \ (d, \ J=8.4 \ Hz, \ 2H) \, , \ 7.39 \ (d, \ J=8.4 \ Hz, \ 1H) \, .$

工程2:ペンチルニトリル中間体の合成

1mLのDMSO中の378mg(0.621ミリモル)の臭化ペンチル中間体(工程1より入手したもの)の攪拌溶液に37mg(0.745ミリモル)のシアン化ナトリウムを加えた。この反応液を周辺温度にて16時間攪拌した。反応液を窒素蒸気下で濃縮し、残余物をエチルアセテートおよび水間に分配した。有機層を塩水にて洗浄し、MgSO4上で乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮し、無色泡として278mg(93% RPHPLC精製、ca.75%)のペンチルニトリル中間体を精製した。

[0392]

【表66】

¹H NMR (CDCl₁) δ

.0.86-0.96 (m, 6H), 1.02-1.21(m, 1H), 1.21-1.52 (m, 19H), 1.58-1.92 (m, 7H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.08 (AB_q, 15.0, 47.5 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H). MS (ES, M+H) m/e 555.

工程3:テトラゾールの合成

5mLのトルエン中の275mg(0.5ミリモル)のニトリル中間体(工程2から入手したもの) および<math>666mg(3.23ミリモル)のアジドトリメチ

ルスズの溶液を60時間80Cまで加熱しながら攪拌した。反応液を窒素蒸気下濃縮する。60%水/アセトニトリルを用いた逆相クロマトグラフィー(Waters-Delta prep)による精製により、無色泡として226 mgの所望の表題化合物(75%)を産出した。mp80-85℃。

[0393]

【表67】

 1 H NMR (CDCl₃) δ 0.83-0.95 (m, δ H), 1.30-1.52 (m, 10H), 1.52-1.73 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.91 (s, δ H), 3.02-3.22 (m, 4H), 3.92-4.06 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), δ .28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), δ .74 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), δ .89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H). HRMS 計算 C_{12} H₄₈N₅O₄S: 598.3427. 結果: 598.3443.

例 1421

[0394]

【化145】

(4R-シス)-4-[[5-[4-[3、3-ジブチルー7-(ジメチルアミ])-2、3、4、5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1、<math>1-ジオキシドー1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]フェニル]オキシ]-2、6-ピリジンカルボン酸

工程 1:ペンチルブロミド中間体の合成

85mLのDMF中の0.63g(15.72ミリモル、60%分散液)の水素化ナトリウムの溶液に、6.0g(13.1ミリモル)の5-(4'ーヒドロキシフェニル)・7・(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1、1ージオキシド(例1402、工程10にて入手)を添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌させた。その溶液に、37.7g(163.75ミリモル)の1、5ージブロモペンタンを添加し、室温で攪拌させた。DMFを真空化で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出して、ブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮させた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ペンチルブロミド中間体を得た。

[0395]

【表68】

H NMR (CDCl₁) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-2.0 (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程 2:ケリダミック酸(chelidamic acid)のエステル化

100mLのDMF中の10g(54.6ミリモル)のケリダミック酸と、23.0g(120.12ミリモル)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と、1.33g(10.8ミリモル)の4ージメチルアミノピリジンと、12.4mL(120.12ミリモル)のベンジルアルコールとからなる溶液を、窒素雰囲気下で一晩室温で攪拌させた。DMFを真空下で留去し、残留物を塩化エチレンで抽出し、5%の炭酸水素ナトリウム、5%の酢酸、水及びブラインで洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジベンジルケリダミック

エステルを得た。 1 H NHR(CDCl3) δ 5.4 (s、4H)、7.4 (m、12H)。

[0396]

工程 3:ピリジニルベンジルエステル中間体の合成

17.5 mLのDMF中の79 mg(1.972ミリモル、60%の分散液)の水素化ナトリウムと0.716g(1.972ミリモル)のジベンジルケリダミックエステル(工程2にて入手)の溶液を、1時間室温で攪拌させた。その溶液に、1.0g(1.643ミリモル)のペンチルブロミド中間体を添加し、その混合液を窒素雰囲気下で一晩、40℃にて攪拌させた。DMFを真空下で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。その抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピリジニルジベンジルエステル中間体を得た。

[0397]

【表69】

 $^{1}H\ NMR\ (CDCl_{3})\ \delta\ 0.90\ (q,\ 6H)\ ,\ 1.05+2.0$ (m, 19H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.4 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 12H), 7.78 (s, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程 4:ピリジニルジアシッドの合成

35mLのエタノールと5mLのTHF中の0.8813g(0.99モル)のジベンジルエステル(工程3にて入手)と40mgの10%Pd/Cの懸濁液を、20psiの水素ガス下にて、2時間室温で激しく攪拌した。触媒をろ過し、そのろ液を濃縮して、固体の所望のタイトル化合物を得た。

[0398]

【表70】

1H NMR (THF-d8) 0.95 (q, 6H),
1.05-1.65 (m, 15H), 1.9 (m, 4H), 2.22 (c, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (c, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 2H). HRMS. 計算
C_{1e}H_{5o}N₂O₉S: 711.3315. : 711.3322. 元素分析. 計算
C_{1e}H_{5o}N₂O₉S: C, 64.20; H, 7.09; N, 3.94; S, 4.51. 結果: C, 62.34; H, 6.97; N, 4.01; S, 4.48.

例 1422

[0399]

【化146】

工程 1:ペンチルアジド中間体の合成

0.75mLのDMSO中の200mg(0.238ミリモル)のペンチルブロミド中間体(例1420の工程1にて入手)の攪拌溶液に、32mg(0.493ミリモル)のアジ化ナトリウム及び触媒量のヨウ化ナトリウムを添加した。反応液を室温で64時間攪拌した。反応液を窒素スチーム下で濃縮し、残留物を酢酸エチルと水中で分離させた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム

で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、無色泡状の155mgのペンチルアジド中間体を得た(92%のRPHPLC純度で約76%の収量)。サンプルはさらに精製せずに利用した。

[0400]

【表71】

mp 45-50 °C; 'H NMR

(CDCl₃) δ 0.83-0 93 (m, 6H), 1.03-1.48 (m, 10H), 1.54-1.74 (m, 5H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 3.06 (AB_q, J_{AB} = 15.0, 48.0 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H). MS (FAB, M+H) m/e 571.

工程 2: ペンチルアミン中間体の合成

75mLのエタノール中の0.67g(1.17ミリモル)のアジド中間体(工程1にて入手)の溶液に、炭素の10%パラジウムの0.10gを添加し、室温で49psiの水素ガス下にて、3.5時間振とうさせた。反応液をセライトを利用してろ過し、真空下で濃縮して0.62gのオフホワイトの泡状のペンチルアミン中間体を得た(86%のRPHPLC純度で、約84%の収量)。サンプルはさらに精製せずに利用した。

[0401]

【表72】

mp 70-85 °C; 'H NMR

(CDCl₃) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.06-1.75 (m, 15H), 1.79-1.93 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.96-3.20 (m, 4H), 3.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H). MS (ES, M+H) m/e 545.

工程 3 : キアニジンの合成

1,5mLのDMF中の258mg (0.474ミリモル)のペンチルアミノ中間体 (工程2にて入手)と81mg (0,551モル)の1H-パラゾールー1ーカルボキサミジン塩酸塩の攪拌溶液に、71mg (0.551ミリモル)のジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応液を室温で16時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー(ウォーターズーデルタprep)により、60%水/アセトニトリルを利用して精製させると、120mg (43%収量)の所望のタイトル化合物を無色泡状固体として得た。

[0402]

【表73】

mp 67.0-72.5 °C; 1H NMR (CDCl₃) δ 0.89-0.93 (m, 6H), 1.05-1.17 (m, 1H), 1.26-1.90 (m, 16H), 2.07-2.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.99-3.19 (m, 4H), 3.98 (brs, 2H), 4.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1H). HRMS. 計算 $C_{12}H_{50}N_4O_4S:586.3552$. 結果 (M+H): 587.3620.

例 1423

(290)

[0403]

【化147】

 $(4R - \upsilon Z) - N - [5 - [4 - [3、3 - ジブチルー7 - (ジメチルアミノ) - 2、3、4、5 - テトラヒドロー4 - ヒドロキシー1、1 - ジオキシドー1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] ペンチル] グリシン$

工程 1: ペンチルアジド中間体の合成

ジメチルスルホキシド(20mL)中のペンチルブロミドチュ環体(400mg、0.657ミリモル、例1420の工程1にて入手)の溶液に、アジ化ナトリウム(<math>47mg、0.723ミリモル、1.1当量)を添加し、生じた透明な溶液を<math>23で16時間攪拌した。反応溶液を<math>100mLのエチルアセテートで希釈し、水($2\times100mL$)とブライン($1\times100mL$)で洗浄した。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)させ、真空下で濃縮すると、黄色の390mg(定量)のペンチルアジド中間体を得た。

[0404]

【表74】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \quad \delta \ 0.82-$ 0.90 (m, 7H), 1.05-1.56 (m, 12H), 1.59-1.71 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 4H), 2.20 (t, $J=8.3 \ Hz$, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.08 (q, 2H), 3.44 (t, $J=7.7 \ Hz$, 2H), 3.99 (t, $J=7.7 \ Hz$, 2H), 4.91 (br s, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.13 (d, $J=7.58 \ Hz$, 1H), 6.68 (d, $J=7.7 \ Hz$, 1H), 7.14 (ABq, 4H), 7.91 (d, $J=7.8 \ Hz$, 1H).

工程 2: アミノエステル中間体の合成

エタノール($15 \, \mathrm{mL}$)中のペンチルアジド中間体($390 \, \mathrm{mg}$ 、0. $684 \, \mathrm{syth}$ 、工程 $1 \, \mathrm{kt}$ にて入手)と $100 \, \mathrm{mg}$ の炭素のパラジウムの懸濁液を、水素ガス($48 \, \mathrm{ps}$ i)の雰囲気下で4. $5 \, \mathrm{fh}$ 間激しく攪拌させた。エタノール懸濁液をセライトを利用してろ過し、真空下で濃縮して黄色のオイルを得た。そのオイルを直ぐにアセトニトリル($15 \, \mathrm{mL}$)で希釈し、その後トリエチルアミン($0.156 \, \mathrm{g}$ 、 $1.54 \, \mathrm{syth}$ 、 $2.25 \, \mathrm{syh}$ とブロモ酢酸ベンジルエステル($0.212 \, \mathrm{g}$ 、 $0.925 \, \mathrm{syth}$)を添加した。反応液を $48 \, \mathrm{she}$ 位 $23 \, \mathrm{C}$ で攪拌させた。反応液を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、水($2 \, \mathrm{x} \, 20 \, \mathrm{mL}$)とブライン($1 \, \mathrm{x} \, 20 \, \mathrm{mL}$)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で乾燥させて $420 \, \mathrm{mg}$ ($89 \, \mathrm{wow}$ の収量)アミノエステル中間体を黄色のオイルとして得た。

[0405]

【表75】

'H NMR

(CDCl₃) δ 0.82-0.90 (m, 6H), 1.05-1.56 (m, 14H), 1.58-1.71 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 4H), 2.20 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J= 7.83 Hz, 1H), 2.795 (s, 6H), 3.08 (q, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.147 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.98 (d, J= 7.58, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H). MS (ES) m/e 693.

工程 3:酸の合成

エタノール(15mL)中のベンジルエステル中間体(0.420g、0.611ミリモル、工程2にて入手)と100mgの炭素のパラジウムを懸濁液を、水素ガス(48psi)に雰囲気下で16時間激しく攪拌した。その懸濁液をセライトでろ過し、真空下で濃縮して、0.330gの黄色の半固体を得た。その材料をジエチルエーテルでつぶし、残存した半固体を真空下で乾燥させて0.19g(52%の収量)の所望のタイトル化合物を黄色の半固体として得た。1H NMR(CDC13) δ 0.86(brs7H)、1.0-1.72(m18H)、1.79(brs2H)、1.98(s2H)、2.09-2.24(m2H)、2.78(s6H)、2.99(g2H)、3.96(g7(g8)、g9)(g9)、g1)、g1)、g2)、g3)、g4)、g5)、g6 (g8)、g9)(g8)、g8)、g9)(g8)、g9)(g8)、g9)(g8)、g9)(g8)、g9)(g9)(g8)、g9)(g9

例 1424

[0406]

【化148】

(4R - シス) - 4 - [[4 - [3、3 - ジブチルー 7 - (ジメチルアミノ) -2、3、4、5 - テトラヒドロー4 - ヒドロキシー1、1 - ジオキシドー1 - ベンゾチエピンー5ーイル] フェノキシ] メチル] 安息香酸

工程 1: ベンゾエート中間体の合成

10mLのジメチルホルムアミド中の0.53g(1.15ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)・7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロキシベンゾチエピン-1、1-ジオキシド(例1402の工程10にて入手)の溶液に、35mg(1.39ミリモル)の95%水素化ナトリウムを添加し、10分間攪拌した。その反応混合液に、525mg(2.29ミリモル)の4-(ブロモメチル)安息香酸メチルを添加し、16時間攪拌した。その反応混合液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、溶媒を留去させて0.51g(収量73%)のベンゾエート中間体を得た

[0407]

【表76】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 0.86-0.96 \ (m, 6H), \ 1.14-1.47 \ (m, 10H), \ 1.60-1.64 \ (m, 1H), \ 2.20-2.23 \ (m, 1H), \ 2.80 \ (s, 6H), \ 2.99 \ (d, J=15.1 \ Hz, 1H), \ 3.15 \ (t, J=15.1 \ Hz, 1H), \ 3.92 \ (s, 3H), \ 4.09-4.15 \ (m, 1H), \ 5.17 \ (s, 2H), \ 5.49 \ (s, 1H), \ 5.94 \ (d, J=2.2 \ Hz, 1H), \ 6.50 \ (dd, J=8.9, 2.6 \ Hz, 1H), \ 7.00 \ (d, J=8.7 \ Hz, 2H), \ 7.43 \ (d, J=8.5 \ Hz, 2H), \ 7.53 \ (d, J=8.5 \ Hz, 2H), \ 7.93 \ (d, J=8.9 \ Hz, 1H), \ 8.06 \ (d, J=8.5 \ Hz, 2H).$

工程 2: 酸の合成

16mLのTHF中の0.51g(0.84ミリモル)のベンゾエート中間体 (工程1にて入手)と325mg(2.53ミリモル)のKOSi(CH3)3 (アルドリッチ社製)の溶液を3.5時間攪拌させた。THFを蒸発させ、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を留去させて、白色固体の0.30g(収量60%)の所望のタイトル化合物を得た

[0408]

【表77】

mp 156 - 159 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89-0.94 (m, 6H), 1.24-1.43 (m, 10H), 1.62-1.66 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.02 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H). HRMS. 計算 $C_{14}H_{44}NO_{6}S$: 594.2889. 結果: 594.2913.

例 1425

[0409]

【化149】

工程 1: クロロベンジル中間体の合成

[0410]

【表78】

'H NMR

(CDCl₁) δ 0.89-0.94 (m, 6H), 1.12-1.48 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.05 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 50.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程 2: 四級塩の合成

窒素下の25℃で、アセトニトリル(5 m L)中のクロロベンジル中間体(1 . 0 g、1 . 7 ミリモル、工程1 にて入手)の溶液を、ピリジン(5 m L)で処理し、35℃で36 時間攪拌した。薄琥珀色の溶液を25℃へ冷却し、真空下で濃縮し、黄色の固体として所望のタイトル化合物(1 . 08 g、収量96%)を得た。

[0411]

【表79】

mp 154-156 °C; ¹H NMR (CDCl₁) δ 0.83 (m, 6H), 1.06-1.44 (br m, 10H), 1.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 3.02 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 28.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H); HRMS. 計算 $C_{19}H_{49}N_{2}O_{4}S$: 641.3413. 結果: 641.3425.

例1426

[0412]

【化150】

(4R-シス) -1- [[4- [4- [3、3-ジブチル-7- (ジメチルア ミノ) -2、3、4、5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1、1-ジオキシド -1-ベンゾチエピン-5・イル] フェノキシ] メチル] フェニル] メチル] -4・アザー1・アゾニアビシクロ「2、2、2] オクタンクロリド

窒素雰囲気下、 $60\,\mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の $8.7\,\mathrm{g}$ ($14.5\,\mathrm{s}$ リモル)のクロロベンジル中間体(例 $1425\,\mathrm{o}$ 工程1にて概略したのと同様な方法から合成)の溶液に、 $30\,\mathrm{分以}$ 上かけて、 $35\,\mathrm{C}$ で $40\,\mathrm{mL}$ のアセトニトリル中の $2.9\,\mathrm{g}$ ($26.2\,\mathrm{s}$ リモル)のジアザビシクロ [2.2.2] オクタン(DAB CO)の溶液を添加し、添加中無色の沈殿物が生成した。そのスラリーをさらに $2\,\mathrm{e}$ 間 $35\,\mathrm{C}$ で攪拌した。生成物を集め、 $1\,\mathrm{L}$ のアセトニトリルで洗浄し、 $9.6\,\mathrm{g}$ (収量 $93\,\mathrm{W}$)のタイトル化合物を無色の結晶として得た。融点 $223\,\mathrm{h}$ ら $230\,\mathrm{C}$ 。

[0413]

【表80】

"H NMR (CDCl₃) & 0.89 (m, 6H),

1.27-1.52 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.81
(s, 6H), 3.06 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 43.3 Hz, 2H), 3.16
(s, 6H), 3.76 (s, 6H), 4.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09
(s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.49
(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 C40H56N3O4S: 674.3992. 結果:

例 1426a

674.4005.

[0414]

【化151】

(4R、シス) - 1 - [[4 - [3、3 - ジブチルー7 - (ジメチルアミノ) - 2、3、4、5ーテトラヒドロー4ーヒドロキシー1、1ージオキシドー1ーベンゾチエピンー5 - イル] フェニキシ] メチル] フェニル] メチルー4 - アザー1 - アゾニアビシクロ[2.2.2] オクタンクロリド

窒素雰囲気下の25℃で、アセトニトリル(100 mL)中にクロロベンジル中間体(4.6 g、7.7 ミリモル、例1425 の工程1 にて合成)の溶液を、

ジアザビシクロ [2.2.2] ーオクタン(DABCO、0.95g、8.5ミリモル、1.1当量)で処理し、35℃で2時間攪拌した。その間に、白色の沈殿物は生成した。白色固体を集め、CH₃ CNで洗浄し、CH³ OH/E t² Oから再結晶してタイトル化合物を得た(4.95%、収量91%)。融点223から230℃(分解)。

[0415]

【表81】

H

NMR (CDCl₁) δ 0.89 (m, 6H), 1.27-1.52 (br m, 10H), 1.63 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.06 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 43.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.76 (s, 6H), 4.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H); HRMS. 計算 $C_{*0}H_{54}N_{1}O_{*}S: 674.3992$. 結果: 674.4005.

例 1427

[0416]

【化152】

(4R - シス) - N - (カルボキシメチル) - N - [[4 - [[3 - [3、3 - ジブチルー7 - (ジメチルアミノ) - 2、3、4、5 - テトラヒドロー4 - ヒドロキシー1、1 - ジオキシドー1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] メチル] フェニル] メチル] グリシン

工程 1: クロロベンジル中間体の合成

29mLのDMF中の144mg(3.59ミリモル、60%分散液)のNaHの攪拌溶液に、1.5g(3.26ミリモル)の5-(4'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラーヒドロキシベンゾチエピン-1、1ージオキシド(例1402の工程10にて合成)を添加し、生じた溶液を45分間室温で攪拌した。その溶液に、7.13g(40.75ミリモル)のジクロロワーキシレンを添加し、混合液を一晩攪拌した。DMFを真空下で留去し、残留物を酢酸エチルで抽出してブラインで洗浄した。その抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮残留物をクロマトグラフィーにより精製し、クロロベンジル中間体を得た。

[0417]

【表82】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 4.1 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.6 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.8 (d, 1H).

工程 2: アミノエステルの合成

 $30\,\mathrm{mL}$ に DMF 中の $1.03\,\mathrm{g}$ (1,72 s 1) のクロロベンジル中間体(工程 $\mathrm{1}$ 1にて合成)と、 $\mathrm{1.63\,g}$ (8.6 s 1)モル)のジエチルアミノジアセテートと、 $\mathrm{0.72\,g}$ (8.6 s 1)モル)の炭酸水素ナトリウムの混合液を、 $\mathrm{100\,C}$ で6時間攪拌した。 DMF を真空下で留去し、残留物をエーテルで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、アミノジエステル中間体を得た。

[0418]

【表83】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 0.90 \ (q, \ 6H) \ , \ 1.05-1.65$ (m, 17H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.1-4.2 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (s, 6H), 7.8 (d, 1H).

工程 3: アミノジアシッドの合成

 $30\,\mathrm{mL}$ の THF と $30\,\mathrm{mL}$ の水中の0. $863\,\mathrm{g}$ (1. $15\,\mathrm{sJ}$ モル)のジベンジルエステル(工程2にて合成)と、0. $232\,\mathrm{g}$ (5. $52\,\mathrm{sJ}$ モル)の Li OHとの溶液を窒素下で $40\,\mathrm{C}$ にて4時間攪拌した。反応混合液を $\mathrm{T0}$ テルで希釈し、 $1\,\mathrm{SO}$ 塩酸で洗浄した。水溶液層を $\mathrm{T0}$ テルで2 回抽出し、まとめた抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネしオウムで乾燥させ、真空下で濃縮して固体としてタイトル化合物を得た。

[0419]

【表84】

mp 175 °C; ¹H NMR (THF-d8) 0.95 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.22 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.5 (s, 4H), 3.9 (s, 2H), 4.1 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.78 (d, 1H). HRMS. Calc'd for $C_{18}H_{50}N_2O_8S$: 695.3366. Found: 695.3359. Anal. Calc'd for $C_{18}H_{50}N_2O_8S$: C, 65.68; H, 7.25; N, 4.03; S, 4.61. Found: C, 64.95; H, 7.32; N, 3.94; S, 4.62.

例 1428

[0420]

【化153】

トリフルオロ酢酸との1:1の(4R-シス)-4-[4-[3、3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2、3、<math>4、5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1、<math>1-ジオキシド-1、1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5イル]フェノキシ]メチル]-1-メチルピリジニウム塩

200mLのDMF中の12.0g(26.1ミリモル)の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1、1ージオキシド(例1402の工程10にて合成)の攪拌溶液に、1.4g(60%のオイル分散液、35ミリモル)の水素化ナトリウムを添加し、反応液を室温で1時間攪拌した。5.99g(36。5ミリモル)の4ーピコリルクロリド塩酸塩を冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液と処理し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。反応液を氷浴で冷却し、ジエチルエーテル中の4ーピコリルクロリド溶液を添加した。反応液を室温で17時間攪拌した。反応液を25mLの飽和塩化アンモニウムで停止させ、600mLの酢酸エチルで希釈し、4×250mLの水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して真空下で濃縮した。60%の酢酸エチル/ヘキサンを利用したシリカゲルクロマトグラフィー(ウォーターズprep500)により、11.05g(収量77%)のピコリニル中間体を無色固体として得た。融点95から98℃。

[0421]

【表85】

"H NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.96 (m, 6H), 1.02-1.52 (m, 10H), 1.58-1.70 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.07 (AB_q, J_{AB} = 15.3, 49.6 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, 6.0 Hz, 2H), 7.44 (s, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.63 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H).

工程 2: 四級塩の合成

10mLのアセトニトリルと3mLのジクロロメタン中の0.41g(0.74ミリモル)のピコリニル中間体(工程1にて合成)の溶液に、137mg(0.97ミリモル)のヨードメタンを添加した。反応液を室温で16時間攪拌し、ゆいで、窒素スチーム下で濃縮した。60から55%の水/アセトニトリルを利用した逆相クロマトグラフィー(ウォーターズーデルタprep)による精製により

無色の固体して、0.304g(収量60%)の所望のタイトル化合物を得た。

[0422]

【表86】

 1 H NMR (CDCl₃) δ 0.85-0.95 (m, 6H), 1.03-1.52 (m, 10H), 1.57-1.70 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.09 (AB_q, J_{AB} = 15.0, 27.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H). HRMS 計算 $C_{31}H_{45}N_{2}O_{4}S$: 565.3100. 結果: 565.3125.

例1429

[0423]

【化154】

(4R-シス) -4-[[4-[3, 3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー1, 1-ジオキシドー1ーベンゾチエピンー5ーイル] フェノキシ] メチル] <math>-1-メチルピリジニウム, メタンスルホン酸(塩)

(例1428、工程1にて合成) ピコリル中間体6.5g (11.8ミリモル) を7 0℃に140mLのアセトニトリルに加えた攪拌溶液に、1.56g (14.6ミリモル) メタンスルホン酸メチルエステルを加えた。加熱は70℃の温度で15時間継続した。反応物を冷却して50mLの酢酸エチルで希釈した。固形物を真空ろ過で回収したところ、6.14g (収量79%) が得られた。ろ過物を真空中で濃縮して、残留物を加熱アセトニトリルから結晶化させて、1.09g (14%) を得た。全部で7.23g (収量93%) の所望の標記化合物を白っぽい固形物として得た。

[0424]

【表87】

mp 232-233.5 °C; ¹H NMR (CDCl₁) δ 0.66-0.76 (m, 6H), 0.85-0.95 (m, 1H), 0.95-1.35 (m, 9H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.95-2.22 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.91 (AB_q, J = 16.5, 24.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 5.21 (s, 3H), 5.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 9.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H). HRMS 計算 $C_{33}H_{43}N_2O_4S$: 565.3100. 結果: 656.3087. 元素分析。計算 $C_{34}H_{48}N_2O_7S_2$: C, 61.79; H, 7.32; N, 4.24; S, 9.70. 結果: C, 61.38, H, 7.47; N, 4.22; S, 9.95.

例1430

[0425]

【化155】

工程1: 塩化ピコリニル中間体の合成

アセトン (50mL) にS- (4', ーヒドロキシフェニル) ー7- (ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピンー1, 1ージオキシ (例1402の工程10で得たもの、1g、2.1ミリモル) を溶かした溶液に無水K2CO3 (0.45g、3.2ミリモル)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.1g、0.2ミリモル)及び2,6ービスクロロメチルピリジン (1.2g、10.8ミリモル)を加えた。フラスコは窒素ガス・アダプタ及び磁性攪拌装置を備えていた。反応物を一昼夜加熱して還流させた。18時間後、反応物をエーテルで希釈して水及びブライン (30mL) で洗浄した。有機層をMgSO4で乾燥して、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー技術で精製して25%EtOAc/ヘキサンで溶離したところ、0.75g (収量55%)の塩化ピコリル中間体がオイル (0.70g、収量55%)として得られた。

[0426]

【表88】

TH NMR (CDCl₁) δ
0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m,
1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H),
4.10 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.45 (s, 1H),
5.95 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.35-7.50 (m,
4H), 7.70-7.85 (m, 2H).

工程2: ピリジニルマロネート中間体の合成

DMF(20.0mL)にジベンジルマロネート(1.42g、5.01ミリモル)に溶かしたものと水酸化ナトリウム(0.13g、3.3ミリモル)を乾燥した三ツ首フラスコ内に入れた。このフラスコは窒素ガス・アダプタ及び磁性攪拌装置を備えていた。塩化ピコリル中間体(1g、1.67ミリモル)を加えて、90℃の温度で一昼夜加熱した。この反応物を冷却して5%塩酸及び塩化メチレンで抽出し、水(25mL)とブライン(50mL)で洗浄した。有機層をMgSO4内で乾燥して、ろ過、濃縮した。残留物をC−18逆相カラムで精製して、50%アセトニトリル/水で溶離したところ、ピリジニルマロネート中間体が白いフォーム状固形物(1g、収量71%)が得られた。

[0427]

【表89】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.16 (t, 1H), 5.02(s, 2H), 5.08 (s, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 12H), 7.5 (t, 1H), 7.9 (d, 1H).

工程3:ピリジニル酸の合成

ピリジニルマロネート中間体 (0.6g、0.7ミリモル、工程2から得られたもの)、THF/水 (25.0m L、1:1)及び水酸化リチウム一水化物 (0.14g、3.4ミリモル)を100mL丸底フラスコに入れた。反応物を周辺温度で一昼夜攪拌した。18時間後に、反応物を1%塩酸及びエーテルで抽出して、その後、水 (20mL)及びブライン (30mL)で洗浄した。有機層をMgSO4内で乾燥して、ろ過、濃縮したところ、所望の標記化合物が白い固形物 (0.44g、収量90%)として得られた。

[0428]

【表90】

mp 105-

107 °C; 'H NMR (CDCl₃) & 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 10H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.10 (ABq, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H). HRMS. 計算 C₁₅H₄₆N₂O₆S: 623.3155. 結果: 623.3188.

例1431

[0429]

【化156】

工程1: ピリジニルジエステル中間体の合成

ジエチルアミノジアセテート (8g、68ミリモル) と炭酸ナトリウム (0.63g、5.9ミリモル) の混合物を塩化ピコリル中間体 (0.72g、1.2ミリモル、例 1 4 3 0 の工程 1 から得られたもの) で処理して、160℃の温度下で、3 時間攪拌した。この反応物を冷却して、エーテルで希釈して、0.1%塩酸、水 (25 mL)、及びブライン (50 m L) で洗浄した。まとめた抽出物を真空内でMgSO4 内で乾燥して、ろ過、濃縮した。残留物をKuge Irohr内で蒸留して精製したところ、ピリジニルジエステル中間体が黄色っぽいフォーム状の固形物 (0.72g、収量80%)が得られた。

[0430]

【表91】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.95 (m, 6H), 1.02-1.5 (m, 16H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.80 (s, 6H) 3.05 (ABq, 2H), 3.70 (s, 4H), 4.2-4.4 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (c, 1H), 7.95 (d, 1H). HRMS. 計算 C₄₁H₅₇N₃O₈S: 752.3945. 結果: 752.3948.

工程2: ピリジニル二価酸塩の合成

ピリジンアミノアセテート中間体(0.7g、0.93ミリモル、ステップ1で得られたもの)と、水酸化リチウム一水化物(0.18g、4.5ミリモル)をTHF/水に溶かしたもの($25.0 \,\mathrm{m\,L}$ 、1:1)を 40° の温度下で、一昼夜攪拌した(18時間)。反応混合物をエーテルで希釈して1% 塩酸、水($20 \,\mathrm{m\,L}$)、及びブライン($30 \,\mathrm{m\,L}$)で洗浄した。有機層を真空内で $MgSO_4$ 内で乾燥して、ろ過、濃縮したところ、所望の標記化合物が白い固形物($0.44 \,\mathrm{g}$ 、収量90%)として得られた:

mp 153-155 °C; 1 H NMR(CDC13) δ 0. 84-0. 95 (m, 6 H), 1. 02-1. 5 (m, 10 H), 1. 56-1. 66 (m, 1 H), 2. 14-2. 24 (m, 1 H), 2. 80 (s, 6 H), 3. 10 (ABq, 2 H), 3. 90 (m, 3 H), 4. 05 (s, 1 H), 4. 40 (s, 2 H), 5. 2 0 (s, 2 H), 5. 50 (s, 1 H), 5. 97 (s, 1 H), 6. 50 (d, 1 H), 7. 02 (d, 2 H), 7. 3 (d, 1 H), 7. 42 (d, 2 H), 7. 58 (d, 1 H), 7. 8-7. 9 (m, 2 H) MRMS C_{17} Ha $_{9}$ N3 $_{8}$ S C_{17} E C_{17

[0431]

例1432

[0432]

【化157】

工程1: ブロモエチルエーテル中間体の合成

0.192g (4.785ミリモル、60%分散液)のNaHを28mLのDMFに溶かした溶液を攪拌しながら、2.0g (4.35ミリモル)の5-(4'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド(例1420の工程10から得られたもの)を加え、得られた溶液を周辺温度下で30分間攪拌した。この溶液に13.2g(54.38ミリモル)のビス(2-ブロモエチル)エーテルを加えて、窒素下で、周辺温度下で一昼夜攪拌を続けた。DMFを減圧下で留去して、残留物を酢酸エチルで抽出して、ブラインで洗浄した。抽出物を減圧下でMgSO4内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、プロモエチルエーテル中間体が得られた。

[0433]

【表92】

 $^{1}H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 0.90 \ (q, \ 6h) \ , \ 1.05-1.65 \ (m, \ 11H) \ , \ 2.2 \ (t, \ 1H) \ , \ 2.8 \ (s, \ 6H) \ , \ 3.0 \ (q, \ 2H) \ , \\ 3.5 \ (t, \ 2H) \ , \ 3.9 \ (m, \ 4H) \ , \ 4.1 \ (d, \ 1H) \ , \ 4.2 \ (d, \ 2H) \ , \\ 5.42 \ (s, \ 1H) \ , \ 5.95 \ (s, \ 1H) \ , \ 6.5 \ (d, \ 1H) \ , \ 6.95 \ (d, \ 2H) \ , \\ 7.4 \ (d, \ 2H) \ , \ 7.9 \ (d, \ 1H) \ .$

工程2: ジエステル中間体の合成

94mg(2.34ミリモル、60%分散液)のNaHを45mLのTHFに溶かしたものと15mLのDMFの混合物に0 $^{\circ}$ Cの温度下で、1.33g(4.68ミリモル)のジンベンジルマロネート(アルドリッチ社製)を加え、そして、得られた溶液を周辺温度下で15分間攪拌して、その後、0.95g(1.56ミリモル)のブロモエーテル中間体(工程 1 から得られたもの)を加えた。この混合物を窒素下で80 $^{\circ}$ Cの温度下で一昼夜攪拌した。溶液を減圧下で留去して、残留物を塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄した。抽出物を減圧下でMgSO4内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、ジエステル中間体が得られた。

[0434]

【表93】

'H NMR

(CDCl₁) δ 0.90 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2-2.3 (m, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.7 (m, 3H), 4.1 (m, 3H), 5.1 (s, 4H), 5.42 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.3 (m, 10H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

工程3: 二塩基酸の合成

ジエステル0.761g(0.933ミリモル)のジエステル中間体(ステップ2から得

たもの)と35mgの10%Pd/Cを<math>25mLのエタノール及び5mLのTFHに溶かした懸濁液を周辺温度下で20psiの水素内で2時間攪拌した。触媒をろ過して、ろ過物を濃縮したところ、所望の標記化合物が固体として得られた。

[0435]

【表94】

"H NMR

(THF-d8) 0.95 (q, 6H), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.1 (q, 2H), 2.25 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 4.08 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.8 (d, 1H). HRMS. 計算 C₁₃H₄₇NO₉S: 632.2893. 結果: 632.2882. 元素分析. 計算 C₁₃H₄₇NO₉S: C, 62.54; H, 7.47; N, 2.21; S, 5.06. 結果: C, 61.75; H, 7.56; N, 2.13; S, 4.92.

例1433

[0436]

【化158】

工程1: モノエチルPEGメシレート中間体の合成

100mLの塩化メチレンに20gのモノエチルエーテルPEGに溶かした溶液に2.2g

(22ミリモル)のトリエチルアミンを加えて、得られた溶液に0℃で2.5g(22ミリモル)の塩化メタンスルホニルを滴下して加えた。得られた溶液を周辺温度下で一昼夜攪拌して、そして、トリエチルアミン塩酸塩をろ過したところ、モノメチルPEGメシレート中間体が得られ、さらなるキャラクタリゼーションと精製を行うことなく次ぎの工程で用いた。

[0437]

工程2: ポリエチレン結合ベンゾチエペンの合成

38 mg (1.52ミリモル) のNaHと0.7g (1.52ミリモル) の5 - (4' -ヒドロキシフェニル) -7 - (ジエチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1 -ジオキシ (例1402のステップ10から得られたもの) を5.5mLのDMFに溶かしたものの混合物を窒素ガス内で周辺温度下で30分間攪拌した。この溶液に対して、メシレートPEG中間体(工程1から得られたもの)0.55g(0.51ミリモル)を5.5 mLのDMFに加えて、得られた溶液を窒素ガス内で50 $^{\circ}$ Cの温度下で一昼夜攪拌した。DMFを減圧下で留去して、残留物を塩化メチレンで抽出して、ブラインで洗浄した。この抽出物を減圧下でMgSO4内で乾燥して、濃縮された残留物をカラムクロマトグラフィーで精製したところ、所望の標記化合物がオイルとして得られた

[0438]

【表95】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9 (q, 6h), 1.05-1.65 (m, 11H), 2.2 (t, 1H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (s, 4H), 3.5-3.85 (m, 95H), 4.1 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H).

例1434

[0439]

【化159】

の合成。

[0440]

例 1398の工程 5 で得られた 3- アミノベングチエピン(0.38g、0.828ミリモル)、水酸化ナトリウム(0.35mL、0.875ミリモル、水内に10%)及びトルエン(0.50mI)を10mL丸底フラスコ内で組み合わせた。反応フラスコを窒素ガスでパージし、磁性攪拌棒を取り付け、0 でに冷却した。3- クロロプロピルクロロフォルメート(1.440g、1.10ミリモル、 CH_2 CI_2 / THF内に12%)を加えた。3.5時間後にトルエン(3.0mL)を加えて、その混合物を水($2\times4m$ L)で洗浄して、乾燥し($MgSO_4$)、真空中でろ過、濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーを行って精製、20 % EtOAc で溶離し、真空中で濃縮したところ、白い固形物(0.269g、収量56%)が得られた。

[0441]

【表96】

¹H NMR (CDCl₃) δ

0.97-0.93 (m, 6H), 1.05-1.70 (m, 11H), 2.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.07 (ABq, 2H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, 8.7 Hz, 1H). HRMS (M + H). 計算 C30H44N2O5SCl: 579.2659. 結果: 579.2691.

例1435

[0442]

【化160】

の合成。

[0443]

1, 4-ジアザビシクロ(2, 2, 2) オクタン(0.0785g、0.700ミリモル)とアセトニトリル(1.0mL)を10mLの丸底フラスコ内で組み合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付け、37 $^{\circ}$ Cに加熱した。例1434の生成物(0.250g、0.432ミリモル)をアセトニトリル(2.50mL)に溶かした溶液を加えた。2.5時間後、1, 4-ジアザビシクロ(2, 2, 2)オクタン(0.0200g、0.178ミリモル)を加えた。64時間後、1, 4-ジアザビシクロ(2, 2, 2)オクタン(0.0495g、0.437ミリモル)を加えた。24時間後

に、その反応混合物を室温まで冷やして、減圧下で濃縮した。この粗生成物をアセトニトリル (2.0mL) に溶かして、エチルエーテル (10.0mL) で析出させた。沈殿物をろ過したところ、白い固形物が得られた。このろ過法を繰り返してから、減圧下で濃縮したところ、白い固形物 (0.085g、収量62%) を得た。

[0444]

【表97】

mp 218.0-225.0 °C;

 $1_{\rm H}$ NMR (CD3OD) δ 0.90 (m, 6H), 1.05-1.55 (m, 10H), 1.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 3.30-3.50 (m, 8H), 4.10 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H). HRMS. 計算 $C_{36H55N4O5SCl}$: 655.3893. 結果: 655.3890.

例1536

[0445]

【化161】

の合成。

[0446]

工程1:

[0447]

【化162】

の合成。

[0448]

3 ークロロメチルベンゾイル塩化物 (2.25mL/15.8ミリモル) とアセトン (8.0mL) を25mL丸底フラスコ内で組み合わせた。この反応フラスコを0℃まで冷却して、アジ化ナトリウム水溶液 (1.56gを5.50mL/24.0ミリモルに溶かしたもの)を加えた。1.5時間後に、反応混合物を氷水 (80.0mL) に注いで、エチルエーテル (2 x 25mL) で抽出を行い、乾燥し (MgSO4) し、減圧下で濃縮したところ、無色のオイル (2.660g、収量86%) が得られた。

[0449]

【表98】

 $^{1} H \ NMR \ (CDCl_{3}) \ \delta \ 4.62 \ (s, 2H) \ , \ 7.47 \ (c, J = 7.8 \\ Hz, 1H) \ , \ 7.66 \ (d, J = 7.8 \ Hz, 1H) \ , \ 7.99 \ (d, J = 7.8 \ Hz, 1H) \ , \ 8.05 \ (s, 1H) \ .$

工程 2:

3-クロロメチルベンゾイル・アジド(0.142 g、0.726 ミリモル)とトルエン (2.0mL)を10mL丸底フラスコで組み合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付け、110 でに加熱した。2時間後、反応混合物を室温まで冷却して、例 1398 の工程 5 で調製された 3-アミノベンゾチアペン(0.365 g、0.796 ミリモル)を加えた。2.25時間後、この混合物を50 でに加熱した

。0.75時間後に、3-クロロメチルベンゾイルアジド(0.025g、0.128ミリモル)を加えて、そして反応混合物を加熱、還流させた。0.5時間後、その反応混合物を室温まで冷却して、減圧下で濃縮した。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーを行って精製し、20-30%EtAc/ヘキサンで溶離し、真空中で濃縮したところ、白いフォーム状の固体(0.309g、収量62%)が得られた。

[0450]

【表99】

 $l_{\rm H}$ NMR (CDCl₃) δ 0.71 (t,

J = 5.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.03-1.60 (m, 11H), 1.85 (d, 6.3 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H). HRMS (M + Li). 計算 $C_{34}H_{44}N_{3}O_{4}SClLi$:

例1437

[0451]

【化163】

の合成。

[0452]

1-4-ジアザビシクロ(2.2.2) オクタン(0.157g、1.40ミリモル)とアセトニトリル(1.00mL)を10mL丸底フラスコ内で混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付けた。例1436の生成物(0.262g、0.418ミリモル)をアセトニトリル(2.70mL)に溶かしたものを加えた。2.5時間後、白い沈殿物が形成された。エチル・エーテル(6.0mL)を加えて、沈殿物をろ過し、エチル・エーテルで洗浄して白い固形物(0.250g、収量80%)が得られた。

[0453]

【表100】

mp 246.0-248.0 °C; 1H NMR (CD30D)

る 0.88 (m, 6H), 1.03-1.55 (m, 10H), 1.76 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.74 (s, 6H), 3.11 (m, 8H), 3.37 (m, 6H), 4.12 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H). HRMS. 計算 C40H56N5O4SCl: 702.4053. 結果: 702.4064. 元素分析. 計算 C40H56N5O4SCl: C, 65.06; H, 7.64; N, 9.48; S, 4.34; Cl, 4.80. 結果: C, 64.90; H, 7.77; N, 9.42; S, 4.16; Cl, 4.89.

例1438-1454

例1438-例1454までの化合物は本願で上に述べた1つまたは複数の合成方法に従って、あるいは当業者に公知の方法を用いて合成することができる。

[0454]

【化164】

【化165】

例1455

[0456]

【化166】

の合成。

[0457]

例 1 3 9 8 の工程 5 の 3 - アミノベンゾチエピン(0.016g/0.0360ミリモル)、M-NCO-5000(0.150 g/0.30ミリモル)(メトキシ-PEG-NGO、MW5000、She arwater Polymers Inc.、2130 Memorial Parkway, SW. Huntsville、Alab ama 35801から購入したもの)とCDCL 3(0.7mL)を8mmNMRチューブ内で混ぜ合わせた。72時間後、反応混合物を50 $^{\circ}$ Cに加熱した。24時間後、例 1 3 9 8 の工程 5 の 3 - アミノベンゾチエピンの別のアリコートを加えた。24時間後、反応混合物を2mLびんに移して、窒素ガスでパージして蒸発、乾燥させた。得られた白い固体を加熱エチルエーテル(2.0mL)と酢酸エチル(0.057mL/4 滴)に溶解して、冷却、沈殿させ、ろ過した。沈殿物(TLC:SiO2・80 $^{\circ}$ E t OAc/~キサン)内に開始物質が見つからなくなるまで、この析出手順を繰り返した。真空中で濃縮したところ、白い固形物(0.0838 g、収量51%)が得られた。

[0458]

【表101】

 $1_{\rm H~NMR}~(CDC1_3)~d~0.82\text{-}0.90~(m,~6H)~, \\ 1.05\text{-}1.49~(m,~14H)~,~1.18~(t,~J=6.8~Hz,~2H)~,~1.59~(bt,~1H)~,~2.18~(bt,~1H)~,~2.34~(s,~2H)~,~2.78~(s,~6H)~,~3.04~(ABq,~2H)~,~3.35\text{-}3.80~(m,~625H)~,~4.09~(d,~J=7.2~Hz,~2H)~,~5.42~(s,~1H)~,~5.78~(s,~1H)~,~6.04~(d,~J=1.6~Hz,~1H)~,~6.47~(dd,~J=6.4,~3.2~Hz,~1H)~,~7.07~(d,~J=7.6~Hz,~1H)~,~7.31~(bs,~1H)~,~7.60~(d,~J=7.6~Hz,~1H)~,~7.85~(d,~J=8.8~Hz,~1H)~.$

質量分光測定でも望ましい生成物の存在が確認された。

[0459]

例1456

[0460]

【化167】

の合成。

[0461]

0.845g(10.7ミリモル)の5-R-[4-(2-プロモエトキシエトキシ) フェニル-3, <math>3-ジプチル-7-ジメチルアミノー4-R-ヒドロキシベンプチエピン-1, 1-ジオキシド(例32の工程1)、11.45gのジエチルイミノアセテ

ート、及び1.14gの炭酸ナトリウムを160°Cで3.5時間保持し、ブラインで希釈し、CH2 C12で希釈した。CH2 C12層をブラインで洗浄、乾燥(MgSO4)で乾燥して、真空中で濃縮させた。残滓を0.5 torrで120°Cの温度下でKugeIrohr希釈し、過剰なジエチルイミノジアセテートを取り除いたところ、1.0 g の残留物が得られた。この残留物と0.8 gの水酸化リチウム、25mIのテトラヒドロフラン、そして25mIの水を混合したものを45°Cの温度下で3 日間放置し、真空中で濃縮させで、テトラヒドロフランを取り除いた。残りの水溶液を25mIの水で希釈して、p Hを2に調節し、CH2 C12(2 x 50m 1)で抽出を行った。CH2 C12層を乾燥させ(MgSO4)、真空中で濃縮させた。残った固形物を加熱CH2 C12に溶解して、エーテルで粉にした。沈殿物を回収したところ、0.86gの固形物、MS(陰性FAB)、m/e 6 8 5 (M'+Na)が得られた。

[0462]

例1457

[0463]

【化168】

の合成。

[0464]

500mgの所望の5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド(例1402の工程10)(1.09ミリモル)を<math>5mLのジメチルホルミアミドに溶かしたものを、36mgの95%Na

H (1.41ミリモル)を5mLのジメチルホルムアミドに溶かした溶液に攪拌しながら、ドライアイス浴内で−10℃の温度で注射器で加えた。得られた溶液を−10℃の温度下で30分間攪拌した。次に1.25gの1,5ージブロモメタン(5.45ミリモル)を5mLのジメチルホルムアミドに溶かした溶液を加えた。この混合物をさらに30分間−10℃の温度下で攪拌して、室温まで温度を上昇させてから、1時間攪拌した。反応混合物を水で0℃まで急冷して、酢酸エチルで抽出を行った。酢酸エチル層をMgSO4で乾燥して、真空中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけ、15%酢酸エチル/ヘキサンで溶離したところ、470mgの臭化物中間物(収量71%)が白い固体として得られた。

[0465]

【表102】

¹H NMR (CDCl₃)

 $\hat{0}$ 0.91 (m, 6H), 1.20-1.67 (m, 13H), 1.80 -2.00 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 3.08 (Abq, 2H), 3.46 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.1 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

400mgの臭化物中間物 (0.66ミリモル) を2mLのトリス (トリメチルシリル) ホスフェートに溶かした溶液を攪拌しながら100℃の温度で一昼夜還流させた。この反応混合物を室温まで冷却して、30mLの50%メタノール/水溶液を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌した。そして混合物を真空中で濃縮して、得られた水溶液をCH2 C 1 2 で抽出にかけた。CH2 C 1 2 溶液をMgSO4 内で乾燥して、真空中で濃縮させたところ、黄色味がかったオイルが発生した。このオイルをCH2 C 1 2 内に溶かして、酢酸エチルで粉末化させたところ、202mgの所望の生成物(収量50%)が白い固形物として得られた。

[0466]

【表103】

例1458

[0467]

【化169】

の合成。

[0468]

0.325g (1.78g) の5-メルカプトテトラゾール酢酸ナトリウム塩、1.0gの炭酸カリウム、そして30mlのジメチルホルミアミドの混合物を2時間攪拌してから、1.06g (1.74ミリモル) の5-R-[4-(5-ブロモペントキシ) フェニルー3, 3-ジブチルー7-ジメチルアミノー4-R-ヒドロキシベンゾチエピンー1, 1-ジオキシド(例1413の工程1)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌してから、真空で濃縮させた。残留物をエーテル及び水(それぞれ100ml) 内で攪拌した。ロウ状の物質が生じ、この物質はエーテル及び水層の両方に対して不溶性であった。このロウ状物質を水層と混ぜ合わせて、濃縮塩酸で酸性化させ、CH2C12で抽出にかけた。このCH2C12層を乾燥させ(MgSO4)で乾燥し、真空中で濃縮させたところ、1.35gのシロップが得られた。

[0469]

【表104】

MS (negative FAB), m/e 686 (M $^{\circ}$ -1); NMR (CDCl₃), 8.0 (d, 1H, 7 Hz), 7.50 (d, 2H, 7 Hz), 7.00 (d, 2H, 7 Hz), 6.7 (d, 1H, 7 Hz), 6.2 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.7(s, 2H), 3.1-3.2 (ABq, 2H), 2.9 (s, 6H), 2.3 (t, 2H, 8 Hz), 0.9-2.0 (m, 24H).

例1459

[0470]

【化170】

の合成。

[0471]

(4R-シス) -1- [N- [3- [3, 3-ジブチルー7- (ジメチルアミノ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロー4-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー1 ーベンゾチエピンー5ーイル]]フェニルアセトアミド]ー4ーアザー1ーアゾニアビシクロ「2. 2. 2]オクタンクロリド

例1398の工程5で合成されたアニリン誘導体(1.0g、2.2ミリモル)をジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を窒素ガス下、0℃の温度で、N,Nージーイソプロピルーエチルアミン(0.53mL、3.1ミリモル、1.4当量)で処理してから、10分間かけて、クロロアセチルクロリド(0.21mL、2.6ミリモル、1.2当量)を滴下で加えた。反応混合物を攪拌して、2時間かけて、25℃の温度まで上昇させた。この混合物を1N塩酸(25mL)を加えて停止させ、水層を酢酸エチル(2x25mL)で抽出した。混じり合わされた有機性抽出物を飽和二酸化ナトリウム水溶液(2x25mL)とブライン(30mL)で洗浄して、乾燥し(MgSO4)、濃縮させたところ、青みがかった黄色のオイルが得られ、このオイルは自然に結晶化した。この白い結晶物を回収してヘキサン(50mL)で洗浄したところ、クロロエチル中間体(0.74g、収量63%)が青みがかった黄色の固形物として得られた。

[0472]

【表105】

 $^{1}H NMR (CDCl_{3}) & 0.95 (m, 6H), 1.15-1.71$ (br m, 11H), 2.24 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.12 (ABq, J = 15.0 Hz, J = 48.8 Hz, 2H), 4.15 (d, <math>J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.58 (dd, <math>J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.79 (d, <math>J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H).

アセトニトリル($1\,\text{mL}$)にクロロアセチル中間体($26\,\text{mg}$ 、 $0.05\,\text{ミ}$ リモル)に溶かした溶液を窒素ガス内、 $50\,^{\circ}$ Cの温度下で、ジアゾビシクロ [2.2.2] オクタン(0ABCO、 $10\,\text{mg}$ 、 $0.09\,\text{ミ}$ リモル、 $1.8\,\text{当}$ 量)で処理して、 $50\,^{\circ}$ Cの温度で2時間 攪拌した。この反応混合物を $25\,^{\circ}$ Cまで冷却させてから、濃縮させたところ、残留物が形成された。この残留物を加温したアセトニトリル内に溶解して、テルラブチルメチルエーテルを加えた。この混合物を一昼夜放置したところ、結晶が形成された。得られた白い固形物を回収して、テトラメチルエーテル($25\,\text{mL}$)で洗浄したところ、標記の化合物 ($17\,\text{mg}$ 、 $55\,^{\circ}$)が白い結晶性固形物として得られた。

[0473]

【表106】

: H

NMR (CDCl₃) δ 0.88 (m, δ H), 1.08-1.42 (br m, 8H), 1.45-1.80 (br m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.75 (s, δ H), 3.08 (ABq, J = 15.1 Hz, J = 34.3 Hz, 2H), 3.21 (m, δ H), 3.79 (m, δ H), 4.12 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), δ .48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.3 (s, 1H); HRMS. 計算 $C_{34}H_{51}N_4O_4S$: δ 11.3638.

例 1460

[0474]

【化171】

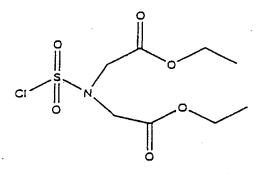
の合成。

[0475]

工程 1: ジエチルイミノアセテートスルホンアモイルクロリドの合成

[0476]

【化172】



スルフリルクロリド (27.552g/204.1ミリモル) とクロロホルム (50.0mL) を 250mL丸底フラスコ内で混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージし

て、磁性攪拌棒を取り付け、0°Cに冷却した。ジエチルイミノジアセテート(18.902g/99.9ミリモル)とトリエチルアミン(10.112g/99.9ミリモル)の溶液を滴下して加えて、その間、溶液の温度は20°Cに維持した。添加が終わった後、反応混合物を室温まで昇温させた。2時間後、反応混合物を氷水(100mL)内に注いで、よく混合した。有機層を分離して、10%塩酸溶液(50mL)及び冷やした水(2×50 mL)で洗浄、乾燥($CaCl_2$)、ろ過し、真空中で濃縮したところ、琥珀色の液体(5.706g/20g)が得られた。1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30(t、6H),4.23(q、4H)、4.38(s 、4H)。4.38(s 4H)。4.38(s 4H)

[0477]

工程2:

[0478]

【化173】

の合成。

[0479]

例1398の工程5の3-アミノベンゾエピン(0.503g/1.097ミリモル)、 トルエン(5.00mL)、ジイソプロピルエチレンアミン(0.148g/1.148ミリモル)、及び本例の工程1で合成されたジエチルイミノジアセテート-スルホニルア モイルクロリド (0.650g/2.260ミリモル) を25mL丸底フラスコで混ぜ合わせた。この反応フラスコを窒素ガスでパージして、磁性攪拌棒を取り付けた。18時間後、さらに追加的なジイソプロピルエチレンアミン (0.074g/0.574ミリモル) とジエチルイミノジアセテートスルホニルクロリド (0.181g/0.628ミリモル) を加えた。この混合物を水性NaHCO3 (25mL)、水性NaCI (25.0mL) で洗浄、乾燥 (MgSO4) し、真空中で濃縮させた。シリカゲルを利用してフラッシュクロマトグラフィーで精製して30%酢酸エチル/ヘキサンで溶離し、真空中で濃縮させたところ、白い固形物 (0.349g/45%) が得られた。

[0480]

【化107】

1H NMR (CDCl3) δ 0.91 (m, 6H), 1.10-1.70 (m, 10H),
1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.21 (m, 1H),
2.81 (s, 6H), 3.09 (dd, J = 36.6, 15.3 Hz, 2H), 4.114.24 (m, 9H), 5.50 (s, 1H), 5.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
6.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.44
(bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H). HRMS (ESI/M + H).
計算 C34H52N3O9S2: 710.3145. 結果: 710.3158.

工程3:標記化合物の合成

 た。

[0481]

【表108】

14

NMR (CD3OD) δ 0.89 (m, 6H), 1.05-1.50 (m, 10H), 1.68 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 4.18 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.70 (bs, 1H), 7.99(d, J = 8.7 Hz, 1H) HRMS (ESI/M + H). 計算 C30H44N3O9S2: 654.2519. 結果: 654.2512.

当業者であれば、上に述べた例のいずれかで非エナンチオ選択性合成が用いら れ、鏡像性が増大した最終生成物が望ましい場合、その鏡像性が増大した最終生 成物をこの合成の適切な段階でキラルクロマトグラフィーによる精製で得ること ができることは分かる。例えば、合成が中間体5-(4'ーメトキシフェニル) -7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシドを 通じて行われる場合、これは次に脱メチル化されて中間体5-(4'-ヒドロキ シメチル) -7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジ オキシドが形成され、5-(4'-メトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドは、好ましくは脱メチル化 より前に、キラルクロマトグラフィーにかけるのが好ましい。この分離された鏡 像体は、次に脱メチル化され、合成の続く工程で用いられる鏡像性が増大した中 間体5-(4'-ヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ ベンゾチエピン-1, 1-ジオキシドが得られる。さらに説明を進めるために言 えば、Chiralpak ADカラムなどのカラムを用いて、220nmの波長でエタノール/ ヘプタン可動相 (5%-10%エタノールv/v) を用いて、例 1 3 9 8 a のステ ップの直前にキラルクロマトグラフィーによる精製を行うことができるであろう 。分離された鏡像体は次に合成の工程7で中間物として用いられ、それによって 鏡像性が増大した最終的な生成物が得られる。

[0482]

同様に、合成が中間体5-(3'ーメトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシドを通じて行われる場合、それは次に脱メチル化して、中間体5-(3'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシドが形成され、そして5-(3'ーメトキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシドは好ましくは、脱メチル化の前にキラルクロマトグラフィーによる精製にかけられる。分離された鏡像体を次に脱メチル化すると、合成の次ぎの工程で用いられる鏡像性が増大した中間体5-(3'ーヒドロキシフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシドが形成される。さらに説明をすすめるために言えば、このキラルクロマトグラフィーによる精製は、例1400の工程9の直前に行うことができ、分離された鏡像体はこの合成の工程9内で中間体として用いられ、鏡像性が増大した最終生成物が得られる。

[0483]

さらに、方式XIIに対応する例などで、合成が中間体 5-(3) または 4 ' - アミノフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1 , 1- ジオキシドを通じて行われるような場合、キラルクロマトグラフィーによる精製を用いることができる。例えば、キラルクロマトグラフィーによる精製を方式XIIに対応する例の工程 5 の直後に行って、その合成の次ぎの工程で鏡像性が増大した中間体 5-(3) または 4 ' - アミノフェニル)- 7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1 , 1- ジオキシドを得ることができるであるう。

[0484]

また、以下の例1461内で述べられるようなエナンチオ選択性合成を用いて、望ましい鏡像性増強5-(3) または4'-アミノフェニル)-7-(ジメチルアミノ)テトラヒドロベンゾチエピン-1,1-ジオキシド中間体を得ることも可能であろう。

[0485]

例 1461

[0486]

【化174】

の合成。

[0487]

工程1: トリフリック中間体の合成

ピリジン (42mL) に10.17g (22.13ミリモル) の5-(4'-ヒドロキシフェニル) -7-(ジメチルアミノ) テトラヒドロベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド (例1398aの工程7で得られたもの) を溶かした溶液を窒素ガス内に0℃の温度下でトリフリック無水物 (4.1mL、24.4ミリモル、1.1当量) を滴下して処理した。この添加が完了すると、槽を除去して、反応物を室温で21時間攪拌した。ピリジンを真空中で除去して、得られたオイルを水中(100mL)中で取り上げ、酢酸エチル(45mL)で3回抽出された。混ぜ合わされた有機物を2N塩酸(100mL)、10%CuSO4(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄して、そして、Mg SO4で乾燥し、ろ過して、溶液を蒸発させた。この残留物をシリカゲル(ヘキサン内に25%酢酸エチル)上でクロマトグラフィーで精製して、望ましい標記化合物が青みがかった黄色のフォーム(11.42g、87.2%)が得られた。

[0488]

【表109】

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.85-1.0 (m, 6H), 1.0-1.15 (m, 10H), 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.12 (t, J = 13 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.1-3.2 (q_{AB}, 2H), 4.05 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

工程2: イミンの合成

11.41gのトリフレート(上の工程1で合成したもの)、酢酸パラジウム(II) (433mg、1.93ミリモル、10%モルパーセント)、ラセミ体2, 2' ービスー (ビフェニルホスフェニル) ー1, 1'ービナフチル (1.41g、2.26ミリモル、12モル%)、そして炭酸セシウム (8.86g、27.2ミリモル、2.0当量)を114mLのテトラヒドロフランに溶かした溶液に6.6mL (39.4ミリモル、2.0当量)のベンゾフェノンイミンを加えた。これらの混合物を4時間攪拌、還流させて、セライトでろ過し、溶剤を真空中で除去したところ、深紅のフォームが得られた。

[0489]

【表110】

'H NMR

(CDOD₃) δ 0.8-1.45 (m, 16H), 1.6-1.75 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 1 H), 2.78 (s, 6H), 2.98-3.15 (q_{AB}, 2H), 3.88 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (pr s, 1H), 7.0-7.12 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 7H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

工程3: アニリンの合成

19.1g (論理的には19.3ミリモル) の粗イミン (上の工程2で合成したもの) をメタノール (200mL) に溶かした溶液に、酢酸ナトリウム (6.33g、77.2ミリ

モル、4当量)とヒドロキシルアミン塩酸塩(4.02g、57.9ミリモル、3当量)を加えた。1時間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム(100mL)を加えて、その混合物を塩化メチレン(2 x 100mL、1 x 50mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機物をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO4内で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。この残留物をシリカ・ゲル(ヘキサン内に50%酢酸アセテート)上でクロマトグラフィーにかけて精製したところ、望ましい標記化合物が黄色のフォーム(8.64g、収量97.9%)として得られた。

[0490]

【表111】

'H NMR

(CD₃OD) δ 0.86-0.97 (m, 6H), 1.07-1.52 (m, 10H), 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.10 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 3.05-3.18 (q_M, 2H), 4.10 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

生物学的アッセイ

本発明の化合物の有用性は、以下のアッセイにより示される。これらのアッセイは、本発明の有用性を示すと認定された方法を本質的に利用して、インビトロ及び動物モデルにて行われる。

[0491]

<u>H14細胞中の[14C] -タウロコール酸塩(TC)のUBAT媒介摂取を</u> 阻害する化合物のインビトロアッセイ

ヒトIBAT(以下、「H14細胞」という)のcDNAにより感染させた子供のハムスター腎臓細胞(以下、「BHK」という)を、24時間の接種中、アッセイ用の96ウェルトップカウント組織培養プレートにて60,000細胞/ウェルで、48時間の接種中の30,000細胞/ウェルで、72時間の接種中の10,000細胞/ウェルで接種させた。

[0492]

アッセイの日、細胞単層を $100\mu1$ (4.5 g/Lグルコースと0.2%(w/v)の脂肪酸フリーウシ血清アルブミンー(FAF)BSAのあるダルベッコ改質イーグル倍地)で優しく一回洗浄した。各ウェルに対して、アッセイ緩衝液中の試験化合物の2倍濃度の 50μ を、アッセイ緩衝液中の 6μ M[14C]タウロコール酸塩(3μ M[14C]タウロコール酸塩の最終濃度)の 50μ 1とともに添加した。各ウェルを、0.2%(w/v)(FAF)BSAを含有するダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(PBS) 100μ Lで2回優しく洗浄する前に、細胞培養プレートを37%で2時間インキュベートした。次いで、ウェルを(FAF)BSAのない 100μ Lの4%のPBSで1回優しく洗浄した。それぞれに、 200μ Lの液体シンチレーションカウンティング液体を添加し、プレートを密閉して加熱し、パッカードトップカウント装置にて、各ウェルの放射能の量を測定する前に、室温で30分間振とうさせた。

[0493]

[14C] -アラニンの摂取を阻害する化合物のインビトロアッセイ

アラニン摂取アッセイは、タウロコール酸塩のアッセイと同一の方法で実行した。ただし、標識化されたアラニンが標識化されたタウロコール酸塩と置換された違いがある。

[0494]

胆汁への [14 C] ータウロコール酸塩のラット回腸摂取を阻害する化合物の インヴィトロアッセイ

(Une他によるBiochimica et Biophysica Acta 833 (1985) 196-202の「Metabol ism of 3α , 7β -dihydroxy- 7α -methyl- 5β -cholanoic acid and 3α , 7β -dihydroxy- 7α methyl- 5β -cholanoic acid in hamsters」を参照するとよい。)

オスにウィスターラット(200ないし300g)をイナクチンの100mg/kgで麻酔させた。胆管を10',長さのPR10チューブでカニューレ挿入した。小さな腸を露出し、ガーゼパッドに載置した。カニューレ(1/8',のルアーロック、先細りメスアダクタ)を小さな腸及び盲腸の接合から12cmで挿入した。スリットを同じ接合から4cmのところで、(8cm長の回腸を利用

して) 切除した。20mLの温かいダルベッコリン酸緩衝生理食塩水であるpH 6. 5 (PBS) を利用して腸セグメントを洗い流した。遠位開口部を20cm 長のシリコンチューブ (0.02''、I.D.x0.037''O.D.) で カニューレ挿入した。近位カニューレを蠕動ポンプへつなげ、腸を0.25ml /分の速度で温かいPBSで20分間洗浄した。消化管セグメントを連続して監 視した。実験の開始時に、2.0mlのコントロールサンプル (5mMの冷タウ ロコール酸塩のある O. O 5 m i /m l での [14 C] ータウロコール酸塩) を 、3m1のシリンジで消化管に載せ、胆汁サンプル収集を開始した。コントロー ルサンプルを、21分間0.25ml/分の速度で注入した。胆汁サンプル分画 をその方法の最初の27分間、3分毎に集めた。サンプル注入の21分後、回腸 ループを20m1の温かいPBS(30m1シリンジを利用して)で洗い出し、 次いで、そのループを0.25m1/分で温かいPBSで2分間洗浄した。第二 の還流は前記したように開始するが、試験化合物を投与もし(21分後の投与に 続き、21分間洗浄)、最初の27分間の3分ごとに胆汁サンプルを収集した。 必要ならば、通常のコントロールサンプルを含有して、第三の還流を前記したよ うに行った。

[0495]

肝臓コレステロール濃度 (HEPATIC CHOL) の測定

肝臓組織の重量を測り、クロロホルム:メタノール(2:1)で均質化させた。均質化及び遠心分離後、上澄液を分離し、窒素下にて乾燥させた。残留物をイソプロパノールに溶解させ、Allain, C. A.,他による(1974) Clin. Chem. 20, 470に記載されたコレステロールオキシダーゼ及びペルオキシダーゼの組合せを利用して、コレステロール含有量を酵素により測定した。

[0496]

肝臓HMGCoAリダクターゼ活性(HMGCOA)の測定

肝臓小胞体は、リン酸/スクロース緩衝液中の肝臓サンプルを均質化し、その後、遠心分離させて調製した。最終のペレット状の材料は緩衝液に再懸濁させ、アリコートは14 C-HMG-CoA(デュポン-NEN)の存在下、37℃で60分間インキュベートすることによりHMGCoAリダクターゼ活性を検定し

た。反応は、6 Nの塩酸を添加し、続いて遠心分離により停止させた。上澄液の アリコートを薄層クロマトグラフィーにより分離し、酵素生成物に対応するスポットは、プレートから擦り取り、抽出して、放射能をシンチレーションカウンティングにより求めた(参考: Akerlund, J. とBjorkhem, I. (190) J. Lipid Res. 31, 2159)。

[0497]

血清コレステロール (SER. CHOL, HDL-CHOL, TGIとVLDL + LDL) の決定

全体の血清コレステロール(以下、「SER. CHOL」という)は、ワコウファインケミカル(バージニア州、リッチモンド)のコレステロールC11、カタログ番号276-64909の市販キットを利用して、酵素により測定した。HDLコレステロール(以下、「HDL-CHOL」という)は、シグマケミカル社のHDLコレステロール試薬カタログ番号352-3(デキストランスルフェート法)によるVLDL及びLDLの沈殿後に、上記と同じキットを利用して検定された。全体の血清トリグリセリド(ブランク)(以下、「TGI」という)は、シグマケミカル社製GPO-Trinder、カタログ番号337-Bにより、酵素を利用して検定された。VLDL及びLDL(以下、「VLDL+LDL」という)コレステロール濃度は、全体のコレステロールとHDLコレステロールとの間の差として計算した。

[0498]

肝臓コレステロール $7-\alpha-$ ヒドロキシラーゼ活性(7a-OHase)の測定

肝臓小胞体は、リン酸/スクロース緩衝液中の肝臓サンプルを均質化させ、続いて遠心分離により調製した。最終のペレット状の材料を緩衝液に再懸濁させ、NADPHの存在下で37°の5分間インキュベートさせて、コレステロール7 - α —ヒドロキシラーゼを、アリコートにより検定した。石油エーテルによる抽出に続き、有機溶媒を留去させ、残留物をアセトニトリル/メタノール中で溶解させた。酵素生成物は、抽出物のアリコートを C_1 8 逆相HPLCカラムに注入し、240 n mでのUV検出を利用して溶出材料を定量化した(Horton, J. D., 他 (1994) J. Clin. Invest. 93, 2084)。

[0499]

ラット栄養アッセイ

メスのウィスターラット(275から300g)を、経口栄養手順を利用して、IBAT阻害剤を投与した。薬またはビヒクル(水中の0.2%Tween80)を、4日間、体重のキログラム当たり最終体積は2mLであるように投与量を変化させて、1日に1回投与した。治療期間の最終48時間中の全体の糞サンプルを収集し、後述する酵素アッセイを利用して、胆汁酸含有量を分析した。化合物の効能は、ビヒクルグループのラットの平均糞中の胆汁酸(以下、「FBA」という)の濃度に対して、治療したラットのFBA濃度の増大の比較から求めた。

[0500]

糞中の胆汁酸 (FBA) の測定

個々の飼育ハムスターからの全体の糞排出を、24又は48時間後に集め、窒素のスチーム下で乾燥させ、粉砕して重量を測定した。略0.1グラムを測り、有機溶媒(ブタノール/水)へ抽出した。分離及び乾燥に続いて、残留物をメタノールに溶解させ、胆汁酸をNADへ還元させる(参考: Mashige, F., 他(1981) Clin. Chem. 27, 1352)、 3α -ヒドロキシステロイドのステロイドデヒドロゲナーゼ反応を利用して、存在する胆汁酸の量を酵素により測定した。

[0501]

ラビット刷子縁膜ベシクル (BBMV) での [1 H] タウロコール酸の摂取

ラビット回腸刷子縁膜は、Malathi他の記載のカルシウム沈殿法により、凍結回腸粘膜から調製した(参考文献:(1979)Biochimica Biophysica Acta, 554,259)。タウロコール酸の測定方法は、アッセイ体積を 100μ 1に代えて、 200μ 1にした以外は、Kramer他により記載されたものを利用した(参考文献:(1992)Biochimica Biophysica Acta, 111, 93)。要約すれば、室温では、 2μ Mの[3H] タウロコール酸(0.75μ Ci)と、 20μ Mのtrisと、 100μ M塩化ナトリウムと、 100μ Mのマンニトールの 10μ H7. 4とを含有する 10μ 1の刷子縁膜ベシクル(10μ 1のから 10μ 1の 10μ 1の刷子縁膜ベシクル(10μ 1のから 10μ 1の 10μ 1の

is 、150mMKCl)の5mlの添加により停止させ、その直後にナイロンフィルタを利用してろ過し、さらなる5mlを停止緩衝液で洗浄した。

[0502]

アシルーCoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT)

ハムスター肝臓及びラットの腸小胞体は、前記したように組織から調製され(参考文献:(1980) J. Biol. Chem. 225, 9098)、ACAT酵素のソースとして利用された。そのアッセイは、 $50\,\mathrm{mM}$ リン酸ナトリウムと、 $0.25\,\mathrm{mBSA}$ 及び $200\,\mu$ gの小胞体タンパク質を含有する $2\,\mathrm{mMDTT}$ pH7. 4緩衝液との $24\,\mu$ Mオレオイル $C\,\mathrm{oA}$ ($0.05\,\mu$ Ci)を含有する $2.0\,\mathrm{mL}$ のインキュベーションからなる。アッセイはオレオイルー $C\,\mathrm{oA}$ の添加により開始された。反応は 37° で5時間継続させ、 $8.0\,\mathrm{m1}$ のクロロホルム/メタノール(2:1)の添加により停止した。抽出液に、クロロホルム/メタノール中の $125\,\mu$ gのオレイン酸コレステロールを添加し、キャリアとして作用し、抽出液の有機及び水溶液相を渦巻き攪拌させながら遠心分離させた。クロロホルム相を取り出して乾燥させ、ついで、 $60\,\mathrm{oTLC}$ プレートのシリカゲルにスポットし、ヘキサン/酢酸エチル(9:1)で展開させた。生成したコレステロールエステルの量は、パッカードインスタイメージャ(instaimager)によるTLCプレートのオレイン酸コレステロールのスポットへ導入された放射能の量を測定することにより求めた。

[0503]

【表112】

表 1 1 本発明の添加化合物のラット栄養アッセイデータ

例の化合物	研究番号	没与量 (mg/kg/day)	デルタ (1日当たりの ふん胆汁酸)
1402	28	. 2 . 04	5a.2 1.3 0.3
1402	30	2 .4 .08 .016	50.3 40.9 48.5 22.9
1403	30	2 .4 .08 .016	41.6 35.2 11.9 3
1404	28	5 .2 .04	93.7 59.1 33.5
1406	32	2 .4 .08 .016	47.9 31.6 12.8 -8.5
1407	32	2 .4 .08 .016	51.9 30.1 27.5 6.4
1407	33	2 .4 .03 .016	35 12.7 04 -4.5
1408	29	2 .4 .08 .016	41.2 36.8 16.8 -3.3
1408	37	2 .4 .08 .016	26.2 45.2 26.3 6.5

[0504]

【表113】

		2	19.2
1409	33	.4	28.7
		.08	14.1
i		.016	-1.7
		2	44.2
1409	41	.4	35.9
:		.08	14.5
		.016	11
	33	32.4	
1410		34.3	
		27.9	
į		9.3	26.2
1410	35	2	36.5
		.4	18.5
		.016	20.4
		2	63.4
1411	34	.4	54.1
		.08	33
		.016	22.3
	26	5	52.3
1413	23	.2	42.4 19
		.04	45.2
1414	27	5	39.5
		.2	14.3
		.04	41.5
1414	31	.4	33.7
		.os	29
		.016	3.8
	28	5	59.9
1415	1	. 2	48.1
		.04	23.9
1415	37	2	25.7
11		.4	27.1
		.03	12.7
		2	46.1
1416	29	.4	21.9
	1	.08	25
	1	.016	-7.8
1/17	31	2	51.4
1417	1	.4	42
	1	.08	39.6 29.3
		.016	29.3
1418	29	2	29.5
		.4	-4.6
		.08 .016	-10
		2	28.5
1419	31	.4	13.9

[0505]

【表114】

		.05	10.3
		.016	5.8
	31	2	53.1
1420		.4	45
		.08	38.1 29.6
Ì		.016	57.8
1421	32	2 . 4	27.7
		.08	25.3
		.016	4.7
	34	2	56.5
1423	24	. 4	69.3
		.08	35.3
		.016	14.4
1425	21	5	91.8
		.2	66.4
		.04	44.6
1425	30	2	62
		.4	69.5
		.016	31.6
	40	2	48.3
1425	40	.4	45
		.08	31.2
		.016	30
1426	33	2	52.4 19.5
1720		.4	23.1
ļ		.08	24.6
Ĭ		1 .010	
100	35	2	37.7
1426		.4	41.7 40.5
Į.		.08	24.6
		.016	54.3
1426	3 9	2 . 4	48.7
		.08	51.8
ł		.016	26.8
•			
1426	43	2	40.8
1450		.4	21.7 5.9
		.08	4.1
		.016	36.7
1427	40	.4	35.8
		.08	27.3
		.016	13.8
1122	34	2	40.4
1428		. 4	64.9
		.08	24.4
		.016	12.2
1428	42	2	40.7
- ·	1	. 4	1

[0506]

【表115】

		.08	26 1.1
1429	41	2 .4 .08 .016	34.5 24.9 18.7 9.2
1429	4.2	2 .4 .08 .016	47.1 31.1 35.5 4.8
1430	30	2 .4 .08 .016	51.2 50.4 20.7 -5.6
1431	32	28.3 45.8 21.9 1.1	
1432	28	.2 .04	36.2 9.7 2.4
1433	24	20 2 .2	66.5 47.4 26.5

本願で例示した実施例は、本発明の総括的又は具体的に記載された反応物質及び/又は操作条件を、先の実施例で利用した反応物質で置換しても同様な成功が繰り返される。

[0507]

本願で開示した発明は、同じ事が多くの方法により変化可能であることは明白である。かかる変形は本発明の精神及び範囲から逸脱するものと解するべきではなく、かかる変形態様及び等価物は当業者には自明であり、特許請求の範囲内に包摂されるものである。

【国際調査報告】

	INTERNATIONAL SEARCH RE	PORT	int 'anal Applic PCT/US 99/1	1
A. CLABGIFI IPC 7	CO7D337/08 C07D487/08 C07D409/12 C07F9/6553 C07C323/18 A61K31/38	C07D409	/10 C07K5/	1 06
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national described on	and IPC		
B. FIELDS S	SEARCHED			
Minimum doc IPC 7	cumentation exercised (dassification system followed by dassification at CO7D CO7K CO7F A61K	угивов:)		
Documentation	on searched other than minimum documentation to the extent that such	documents are inc	luded in the folde sea	rched
Electronia da	ate base consulted during the international search (name of data base o	und, where preculca	il, search terms used)	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEYANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the releva	nu basas das	1	Relevant to claim No.
Х	WO 97 33882 A (G.D. SEARLE) 18 September 1997 (1997-09-18)			1-3,21, 38,71, 95-149
	page 75 -page 183; claims NO 96 08484 A (MONSANTO)			1-3,21,
A	21 March 1996 (1996-03-21) the whole document			38,95-97
Р,Х	MO 98 40375 A (G.D.SEARLE) 17 September 1998 (1998-09-17) page 66 -page 127; claims; example	1400		1-3,71, 95-127
E	NO 99 32478 A (G.D. SEARLE) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document			1, 105-149
	other documents are faled in the continuation of box C.	<u> </u>	nily mambers are taled	
"A" docum	west delighing the Causan error of any of the first many	create to uncont	published after the int and not in conflict will stand the principle or the rticular relevance; the	issiy satisfing the
"L" docur whice effat	ment which may throw doubts on priority claim(s) or on is disa(t) establish the publication date of another tion or other opechal reason (as upacitied) iment referring to an oral disclosure, use, exhibition or	involve an invi "Y" document of pa cannot be con document is o ments, such o	rticular relevance; the extered to invoive an I ombined with one or it	ot be considered to ocument is taken alons claimed invention nventive step when the note other such docu- ous to a person skilled
'P' docu	or means unount published prior to the international filling dale but in than the priority date claimed	in the art.	nber of the same pater	
	he actual completion of the international search		g of the international s	
	28 October 1999	08/11	/1999	
Name on	A31 ed the 16A	Authorized off	loer	
	European Patent Office, P.9. 5818 Petentican 2 NL - 2280 NV Ritwilk Tel. (-31-70) 240-2040, Tc. 31 551 epo ni, Fax: (-31-70) 340-3016	Franc	cois, J	

Form PCT/SA/210 (second phee) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mational application No. PCT/US 99/12828

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet) This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. \overline{X} Claims Nos.: 99 to 101 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although claims 99 to 101 are directed to a diagnostic method practised of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically: Claims Nos.: because they are dependent dailms and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). Box Il Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all tearchable claims. 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. As only some of the required additional search less were limely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which less were paid, specifically claims Noa. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	unton	ormation on patent family membant			Inta onal Application No PCT/US 99/12828	
Patent document cited in search report		Publication date		atent lamily member(s)		Publication date
WO 9733882	A	18-09-1997	AU	2326697	A	01-10-1997
,	•		CA	2248586	A	18-09-1997
			CN	1221414	A	30-06-1999
			E۶	0888333	A	07-01-1999
			NO	984146	i A	30-10-1998
WO 9608484	Α	21-03-1996	AU	700557	' B	07-01-1999
			AU	3373699	5 A	29-03-1996
			BR	9508916	5 A	30-12-1997
			CA	2199944	ΙA	21-03-1996
			E۲	0781278	3 A	02-07-1997
			J٢	10505830) T	09-06-1998
WO 9840375	Α	17-09-1998	AU	6440898	3 A	29-09-1998
WO 9932478	Α	01-07-1999	AU	1721399	9 A	12~07-1999

Form PCT/ISA/210 (patent harnly annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. CI. 7	,	識別記 号	FΙ			テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/4709)	A 6 1 K	31/4709		4 H O 5 O
	31/4995	;		31/4995		
	31/67			31/67		
A 6 1 P	3/06		A 6 1 P	3/06		
	9/10			9/10		
	43/00	,111		43/00	1 1 1	
C 0 7 C	323/18	•	C 0 7 C	323/18		
C 0 7 D	409/12		C 0 7 D	409/12		
	487/08			487/08		
C 0 7 F	9/6553	1	C 0 7 F	9/6553		
C 0 7 K	5/06		C 0 7 K	5/06		
(81)指定国		EP(AT, BE, CH,	CY,			

DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ , TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB , BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, G H, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE , KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE , SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW (72)発明者 バナージー,シャマル シー

で明省 ハゲーシー,シャマル シー
アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チェスターフィールド カントリー・リッジ・ドライヴ 15567

(72)発明者 ホアン,ホーンーチー アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チェスターフィールド ダクスベリー・ウェイ 15481

(72) 発明者 リー, ジンリン ジェイ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08534 ペニントン スタンドード・ロー ド・イースト 76

(72) 発明者 ミラー, レイモンド イー アメリカ合衆国 イリノイ州 62208 フ ェアヴュー・ハイツ オールド・リンカー ン・トレイル 9904

- (72)発明者 リーツ、デイヴィッド ビー アメリカ合衆国 ミズーリ州 63017 チ ェスターフィールド プレザント・リッジ 14814
- (72)発明者 トレモント, サミュエル ジェイ アメリカ合衆国 ミズーリ州 63011 セ ント・ルイス パーキスト・ドライヴ 729
- F ターム(参考) 4C050 AA03 BB08 CC08 EE02 FF01 GG01 HH01 4C063 AA01 BB08 CC96 DD12 DD14

EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC28 CB09 GA04 GA07 GA08

NA14 NA15 ZA45 ZC33 4H006 AA02 AC63 AD16 TA04

4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 DA55

EA27 FA30

4H050 AA01 AA03 AB20 AB27 AB84



WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7: C07D 337/08, 487/08, 409/12, 409/10, C07K 5/06, C07F 9/6553, C07C 323/18, A61K 31/38

(11) International Publication Number:

WO 00/01687

(43) International Publication Date:

13 January 2000 (13.01.00)

(21) International Application Number:

PCT/US99/12828

(22) International Filing Date:

29 June 1999 (29.06.99)

(30) Priority Data:

09/109,551

2 July 1998 (02.07.98)

US

(71) Applicant (for all designated States except US): G.D. SEARLE & CO. [US/US]; Corporate Patent Department, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Len, F. [US/US]; 2496 Annapolis Way, St. Charles, MI 63303 (US). BANERJEE, Shyamal, C. [US/US]; 15567 Country Ridge Drive, Chesterfield, MO 63017 (US). HUANG, Homg-Chih [-/US]; 15481 Duxbury Way, Chesterfield, MO 63017 (US). LI, Jinglin, J. [US/US]; 76 Standord Road Bast, Pennington, NJ 08534 (US). MILLER, Raymond, E. [US/US]; 9904 Old Lincoln Trail, Fairview Heights, IL 62208 (US). REITZ, David, B. [US/US]; 14814 Pleasant Ridge, Chesterfield, MO 63017 (US). TREMONT, Samuel, J. [US/US]; 729 Berquist Drive, St. Louis, MO 63011 (US).

(74) Common Representative: G.D. SEARLE & CO.; Williams, Roger, A., Corporate Patent Department, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

With international search report.

Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: NOVEL BENZOTHIEPINES HAVING ACTIVITY AS INHIBITORS OF ILEAL BILE ACID TRANSPORT AND TAUROCHOLATE UPTAKE

(57) Abstract

Novel benzothiepines, derivatives, and analogs thereof; methods of preparing such compounds; pharmaceutical compositions containing such compounds; and methods of using these compounds and compositions in the preparation of a medicament, particularly medicaments for use in the prophylaxis and treatment of hyperlipidemic conditions such as those associated with atherosclerosis or hypercholesterolemia, in mammals.

THIS PAGE BLANK (USPT))